MENTE y CEREBRO
Cuadernos
N.º 4 - 2013
6,90 €
investigacionyciencia.es

LAS NEURONAS

Fisiología y biología de los cimientos del sistema nervioso

SINAPSIS
La comunicación de las células nerviosas

NEUROGÉNESIS
Formación de neuronas en la adultez

EMPATÍA
El secreto de las neuronas espejo

FARMACOTERAPIA
¿Es posible reparar el cerebro?

Cuadernos MENTE y CEREBRO
1er CUATRIMESTRE 2013

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

MENTE y CEREBRO

Disponible en su quiosco el número de febrero

Suscríbase a la versión DIGITAL de todas nuestras publicaciones y acceda al contenido completo de todos los números (en pdf)*

www.investigacionyciencia.es

* Ejemplares de IyC disponibles desde 1996 y el archivo completo de MyC, TEMAS y CUADERNOS

MENTE y CEREBRO
Cuadernos

1er cuatrimestre de 2013 – N.º 4

COLABORADORES DE ESTE NÚMERO
Asesoramiento y traducción:

Francesc Asensi: *El lenguaje de las neuronas, Inteligencia y mielina, Mecanismo fino de la memoria*; Ignacio Navascués: *Las sinapsis al detalle, Sincronización neuronal*; Luis Bou: *Nódulos de Ranvier*; Álex Santatala: *El aprendizaje transforma el cerebro, Neuronas para calcular*; I. Nadal: *Neuronas especulares*; Pilar García-Villalba: *Formación y consolidación de los recuerdos*; Ángel González de Pablo: *Neurogénesis, Contra el freno del crecimiento neuronal*

Portada: Cortesía de Paul De Koninck / Laval University; **www.greenspine.ca**

Mente y cerebro

DIRECTORA GENERAL Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL Laia Torres Casas
EDICIONES Yvonne Buchholz, Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

Edita

Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Gehirn und Geist

CHEFREDAKTEUR: Carsten Könneker (verantwortlich)
ARTDIRECTOR: Karsten Kramarczik
REDACTIONSLEITER: Steve Ayan
REDAKTION: Katja Gaschler, Christiane Gelitz, Andreas Jahn (Online-Koordinator), Frank Schubert, Claudia Wolf
FREIE MITARBEIT: Christoph Böhmert, Joachim Marschall
SCHLUSSREDAKTION: Christina Meyberg, Sigrid Spies, Katharina Werle
BILDREDAKTION: Alice Krüßmann, Anke Lingg, Gabriela Rabe
REDAKTIONSASSISTENZ: Inga Merk
VERLAGSLEITER: Richard Zinken
GESCHÄFTSLEITUNG: Markus Bossle, Thomas Bleck

Distribución

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) - Teléfono 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª - 08021 Barcelona - Tel. 934 143 344

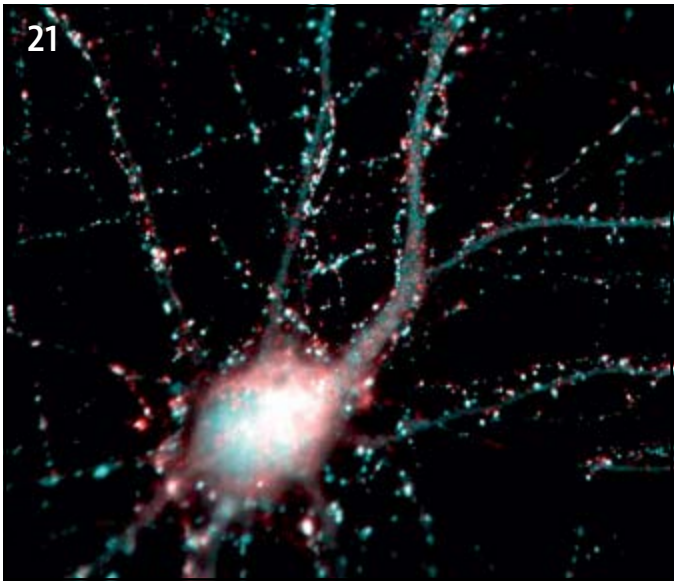
Publicidad

Aptitud Comercial y Comunicación S. L.
Ortigosa, 14 - 08003 Barcelona
Tel. 934 143 344 - Móvil 653 340 243
publicidad@investigacionyciencia.es

Copyright © 2013 Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, D-69126 Heidelberg
Copyright © 2013 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.ª 08021 Barcelona (España)
Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

ISSN 2253-959X Dep. legal: B. 3021 – 2012
Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica)
Ctra. N-II, km 600 - 08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)
Printed in Spain - Impreso en España

SUMARIO



BIOLOGÍA

4 El lenguaje de las neuronas
¿Cómo consiguen las neuronas transformar en impulsos eléctricos los estímulos que les llegan desde el exterior? Poco a poco vamos descifrando el lenguaje críptico del cerebro. *Por M. Bethge y K. Pawelzik*

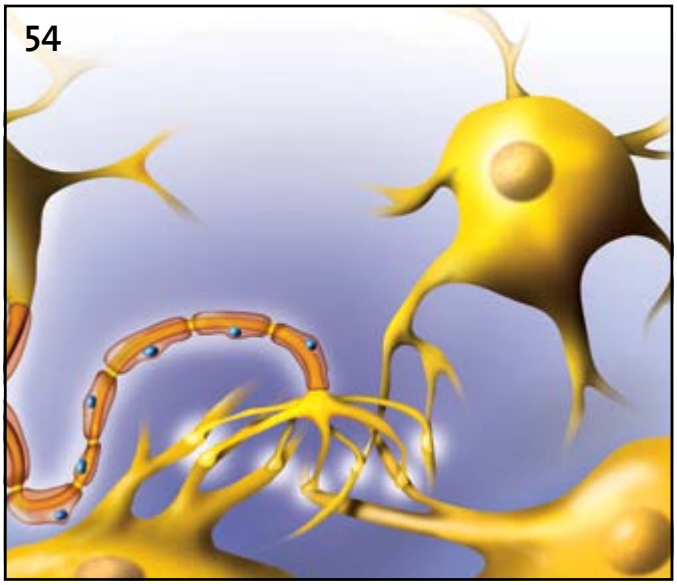
12 Comunicación neuronal
El concepto de comunicación neuronal ha marcado una era de investigación científica. Ello ha llevado a establecer que la función cerebral se basa en la correcta labor de esta maquinaria. *Por Juan Lerma*

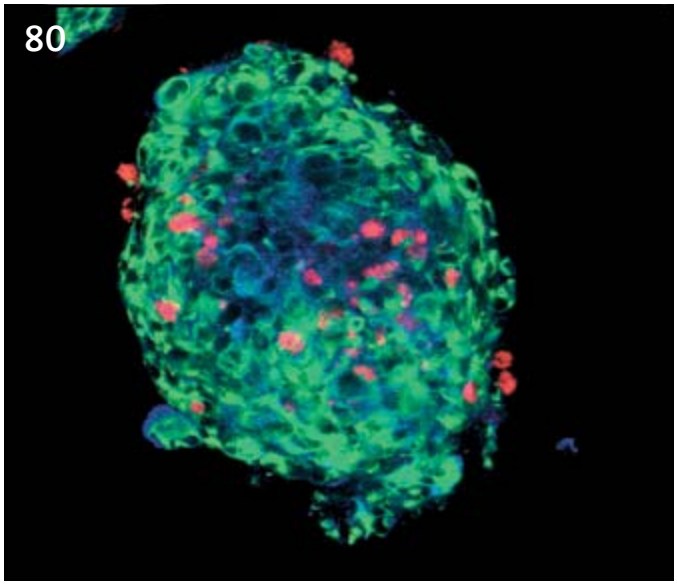
21 Las sinapsis al detalle
Alrededor de 100.000 millones de neuronas en el cerebro humano se comunican entre sí gracias a unos 100 billones de interconexiones. La biología celular revela cómo sucede dicha comunicación y qué ocurre si se altera. *Por N. Brose y L. Kolb*

26 Sincronización neuronal
Las neuronas «descargan» de manera conjunta y con una secuencia rápida con el fin de atraer la atención de la consciencia. *Por A. K. Engel, S. Debener y C. Kranczioch*

33 Nódulos de Ranvier
La vaina de mielina que envuelve las prolongaciones neuronales presenta a intervalos regulares un estrangulamiento, el nódulo de Ranvier. Empezamos a conocer su estructura celular y organización molecular. *Por Jean-Antoine Girault*

40 El aprendizaje transforma el cerebro
Al aprender, nuestro encéfalo cambia. El alcance de las modificaciones afecta no solo a la materia gris, sino también a la sustancia blanca. *Por J. Scholz y M. Klein*





FUNCIONES

46 Neuronas para calcular
La palabra «matemáticas» provoca incomodidad y ganas de huir en algunas personas. Quizá si supieran que poseen un sentido innato para los números cambiarían de actitud. *Por Andreas Nieder*

51 Neuronas especulares
Lo hagamos nosotros o veamos a otros hacerlo, se activan en nuestro cerebro determinadas neuronas. ¿Les debemos a esas células el don de podernos compenetrar con otros humanos? *Por Steve Ayan*

54 Inteligencia y mielina
¿Por qué unos son más inteligentes que otros? Todo indica que ciertas cualidades especiales de las neuronas cerebrales desempeñan un papel fundamental. *Por Aljoscha C. Neubauer*

58 Memoria cartográfica
El descubrimiento de ciertas neuronas localizadoras, llamadas células reticulares, ha renovado la neurociencia. *Por James A. Knierim*

61 Una ventana a la cognición
Por A. David Redish

63 Formación y consolidación de los recuerdos
Los recuerdos se graban en la memoria bajo la forma de combinaciones específicas de modificaciones de las sinapsis. En ello interviene toda la maquinaria molecular de las neuronas. *Por Serge Laroche*

NEUROGÉNESIS Y NEURODEGENERACIÓN

70 Mecanismo fino de la memoria
La conexión entre neuronas a través de las sinapsis constituye la base del aprendizaje y de la memoria. ¿Cómo regulan unas proteínas especiales este proceso molecular? *Por C. Essmann y A. Acker-Palmer*

74 Excitotoxicidad y muerte de las neuronas
El estudio de los mecanismos moleculares del daño celular y de los procesos fisiológicos implicados en la neuroprotección habrá de permitir el tratamiento de las agresiones excitotóxicas. *Por Silvia Ortega Gutiérrez*

80 Neurogénesis
Durante mucho tiempo se consideró un apotegma de la neurología: en los cerebros adultos no se generan nuevas neuronas. Un error. No dejan de hacerlo a lo largo de toda la vida. *Por Gerd Kempermann*

84 Contra el freno del crecimiento neuronal
Las lesiones de la médula espinal ocasionan con frecuencia paraplejia. Se investiga el modo de contrarrestar la incapacidad regeneradora del sistema nervioso central. *Por A. Buchli y M. Schwab*

90 ¿Es posible la reparación del cerebro?
El descubrimiento de progenitores neurales en el sistema nervioso central de mamíferos adultos ha abierto una vía de investigación en las terapias para los trastornos neurodegenerativos. *Por E. Mancheño Maciá y M. Giménez y Ribotta*

El lenguaje de las neuronas

¿Cómo consiguen las neuronas transformar en impulsos eléctricos los estímulos que les llegan desde el exterior? Poco a poco vamos descifrando el lenguaje críptico del cerebro

MATTHIAS BETHGE Y KLAUS PAWELZIK

EN SÍNTESIS

Código encriptado

1 A finales del siglo XIX se describió a las neuronas como componentes elementales del cerebro. No obstante, sigue sin saberse cómo los procesos biofísicos cerebrales se tornan en fenómenos psicológicos.

2 Según descubrieron los premio nóbel Hubel y Wiesel mediante su estudio en gatos del sistema visual, ciertas neuronas se activan a tenor de sus preferencias; también actúan en grupo.

3 Aunque resta descifrar el código de comunicación neuronal, se conoce que, vía axón, las células nerviosas transmiten impulsos eléctricos o potenciales de acción.

El cielo del crepúsculo, el canto de un pájaro o el aroma de una rosa nos parecen tan evidentes, que no solemos preguntarnos si tales percepciones se corresponden con la realidad. En sentido estricto, los sonidos, los colores, los sabores o los aromas se generan en nuestro cerebro. Los estímulos físicos procedentes del entorno —roces en nuestra piel, ondas sonoras, ondas electromagnéticas o moléculas aromáticas— llegan a nuestros órganos de los sentidos y a los receptores sensoriales distribuidos por el cuerpo. Se traducen en señales nerviosas. A ese proceso traductor se le denomina *codificación*.

En efecto, el flujo de ondas electromagnéticas lo convierte nuestro cerebro en la percepción de una flor azul. Pero lo que percibimos como una flor encierra bastante más información de la que sabemos distinguir. Carecemos de los receptores apropiados para captar muchos estímulos físicos. Además, en la codificación no se procesan todos los detalles, cuando no se pierden en el proceso de transmisión. No obstante todo ello, a partir de las informaciones que en condiciones normales le llegan, el cerebro consigue construir una imagen útil del mundo que nos rodea. Y él mismo genera señales que, por regla general, tienen como resultado una conducta adecuada.

A finales del siglo XIX se estableció que los componentes elementales del cerebro eran las neuronas. Sigue, sin embargo, abierta la cuestión en torno al mecanismo en cuya virtud se generan, a partir de procesos biofísicos cerebrales, los fenómenos psicológicos que conlleva el acto de la percepción. ¿Qué procesos son esenciales en cada neurona y cuáles irrelevantes? ¿A qué da lugar la actividad conjunta de grupos restringidos de neuronas y qué es lo que origina el estímulo de áreas enteras del cerebro? En otras palabras, ¿qué idioma habla el cerebro?

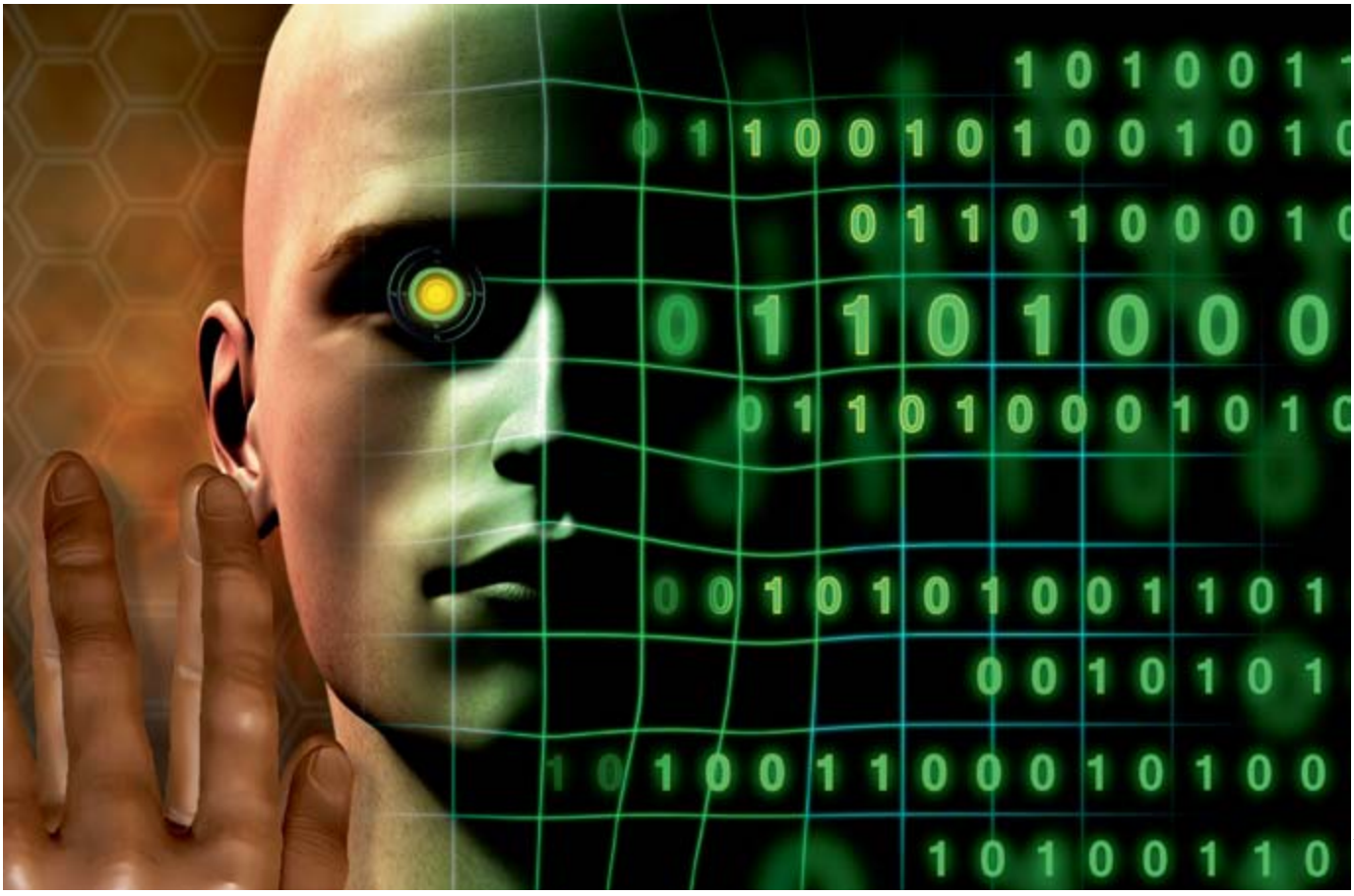
Un procedimiento típico en este ámbito de la ciencia consiste en estimular sensorialmente un animal y medir la «respuesta» observada en una determinada célula nerviosa. Pero las neuronas se hallan en permanente actividad, incluso en ausencia de estímulos exteriores; por ejemplo, durante el sueño. Este tráfico interno de señales transforma sin cesar el estado en que se encuentra el cerebro. Por consiguiente, las mismas señales aferentes en momentos diferentes nunca inciden sobre el mismo sistema. El estado de vigilia, la atención y las experiencias anteriores modifican la conducta de las neuronas. En breve, los fenómenos neuronales observados en respuesta a un estímulo pueden ser similares o completamente diferentes de un momento a otro.

Para reducir al mínimo la influencia de todos esos factores, los neurólogos concentran su atención en áreas cerebrales cuya actividad se corresponda lo más directamente posible con los estímulos aplicados en los experimentos; se pretende que el sistema nervioso no sufra alteraciones durante su curso.

Una neurona recibe señales aferentes procedentes del sistema radicular de sus dendritas. Luego, el soma celular las integra y las transmite, constituidas en señal eferente, al axón; llegan a este a través de la protuberancia axonal (saliente del que parte el axón). En su extremo, el axón se ramifica y establece, a su vez, conexión con otras neuronas.

El olor excitante de la rosa

La transmisión de la señal en el interior de la neurona procede mediante la propagación de cambios



FOTOLIA / ANDREA DANTI

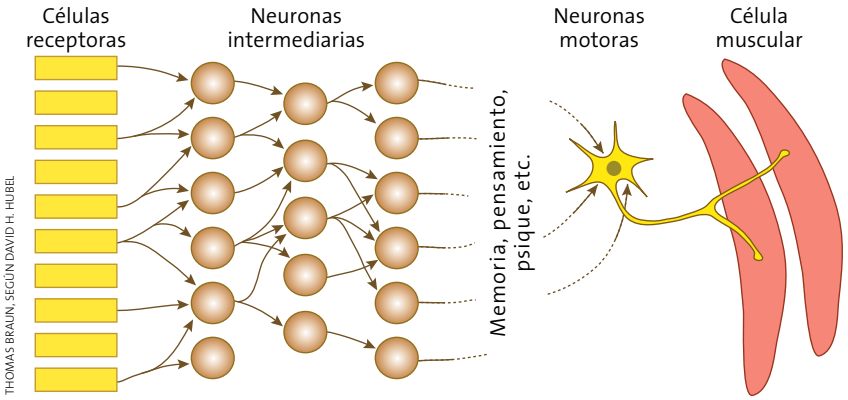
EL GRAN ENIGMA
El ser humano reconoce su imagen en el espejo. ¿Podrá descifrar algún día el código con el que su cerebro procesa esta imagen?

de potencial a lo largo de la membrana celular, dotada de carga eléctrica. Si una señal eléctrica supera un determinado valor en la protuberancia axonal la membrana reacciona desencadenando un *potencial de acción*. Por tal se entiende un impulso que atraviesa el axón; en una corta fracción de segundo, cambia el potencial de membrana de manera característica.

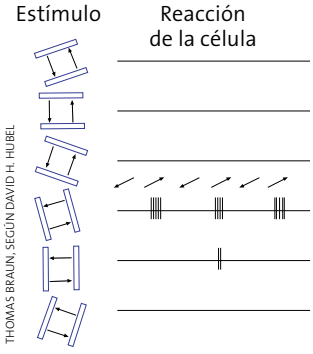
El problema fundamental para descifrar el código neuronal estriba en que las propiedades físicas de los potenciales de acción no indican qué tipo de estímulos los han desencadenado. Da igual que escuchemos nuestra pieza preferida, nos deleite el aroma de una rosa, miremos la televisión o acariciemos un gato, todos los potenciales de acción que ante estos estímulos desencadenan las neuronas tienen las mismas características. A la manera en que las palabras de un idioma se forman con un solo alfabeto, el lenguaje de las neuronas tiene en el potencial de acción o la espiga (debido a su forma) su elemento básico. Las espigas adquieren siempre la misma forma, pero en la corteza cerebral esta presentación es capaz de combinar los estímulos más dispares; por ejemplo, auditivos y visuales. En ello se funda la sospecha de que el soporte de percepciones y pensamientos, incluso los más abstractos, resida en el potencial de acción cuyas combinaciones conforman el código neuronal.

¿Cómo «sabe» una neurona que la información que le llega es un aroma y no un sonido? La modalidad de estímulo viene codificada por la vía nerviosa que va desde el receptor sensorial hasta la neurona en cuestión, posiblemente pasando por diversas estaciones intermedias. Pero una neurona puede «saber» más. David Hubel y Torsten Wiesel, de la facultad de medicina de Harvard, comprobaron hace más de cuarenta años que determinadas neuronas de la corteza visual primaria respondían muy bien a rayos luminosos con una orientación determinada, rayos que incidían en un área circunscrita del campo visual, el denominado campo receptor, y seguían cierta dirección.

En el marco de estos ensayos midieron el *cociente de respuesta* de las neuronas corticales ante estímulos experimentales. Partían del supuesto de que la información esencial radica en el número de potenciales de acción por unidad de tiempo. El cociente se calcula contando el número de potenciales de acción a lo largo de un intervalo de



REACCIÓN EN CADENA
En el inicio de las vías nerviosas están las células sensoriales; así, las del ojo o el oído. Estas células nerviosas especializadas transforman la información que les llega desde el exterior —la luz o las ondas sonoras— en impulsos nerviosos eléctricos. Luego, la información se transmite, de forma escalonada, de un grupo de neuronas a otro.



NEURONA CON PREFERENCIAS
La expresión nos remite, aquí, a las respuestas de una célula con orientación específica en la corteza visual primaria de un gato. Estas respuestas fueron medidas por D. Hubel y T. Wiesel en 1958. La célula emite impulsos casi exclusivamente ante un foco de luz en posición de las once horas que se mueva de abajo arriba.

tiempo suficientemente prolongado y dividiendo por la duración de dicho intervalo.

A Hubel y Wiesel debemos otro hallazgo interesante: las neuronas que responden a posiciones y orientaciones similares ocupan lugares próximos en la corteza cerebral. Por tanto, las posiciones y las orientaciones de los estímulos visuales pueden dibujarse en la superficie de la corteza cerebral, cartografiarse. Las neuronas situadas en una misma columna perpendicular a la superficie corporal (columnas corticales), reaccionan ante estímulos similares. Por este descubrimiento Hubel y Wiesel recibieron el premio Nobel en 1981.

Podría levantarse un mapa similar en la corteza motora que planifica y dirige los movimientos del cuerpo. Es la «parte emisora» del cerebro. También allí, las actividades neuronales vecinas estimulan grupos musculares próximos. Si se mide la actividad de las neuronas de estas áreas motoras, se comprueba que el número de potenciales de acción por unidad de tiempo se corresponde con diversos parámetros motores. En otras palabras: el ritmo de excitación de estas neuronas codifica los movimientos.

Para que la medida del cociente de respuesta resulte operativa, hemos de considerar una ventana temporal de un segundo al menos; de lo contrario, el valor vendría sesgado por la elección arbitraria de la duración de dicho intervalo. La razón de ello estriba en que la mayoría de las veces las neuronas no se excitan con un ritmo regular. Es lógico pensar, pues, que la información no solo esté contenida en el número de espigas, sino también en el *modelo* que sigue su distribución a lo largo del tiempo. Para objetivar esta distribución, el intervalo de estudio se divide en numerosos subintervalos, muy cortos; tras múltiples repeticiones, se calcula la cuantía media de espigas por intervalo. Como resultado se obtiene el histograma periestimular temporal (PSTH, en su sigla inglesa).

Si esta detallada representación ofreciera mayor información que el número escueto de potenciales de acción por unidad de tiempo, dispondríamos de un método para obtener datos más exactos sobre los estímulos desencadenantes. En 1987, Lance Optican y Barry Richmond, del Instituto Nacional de la Salud en Bethesda, confirmaron la hipótesis. Mostraron a un gato diversos modelos ajedrezados. Basándose en el PSTH de una neurona de la corteza visual del felino, identificaron el estímulo visual presentado, lo que hubiera sido punto menos que imposible de haberse fundado exclusivamente en el número total de espigas.

La imagen de la estación de telégrafos

Hay diversas características de las actividades neuronales que pueden encerrar información sobre un estímulo. El problema está en distinguir las características esenciales. ¿Proporciona el momento en que aparecen las espigas más información que su puro número? Importa, además, saber entre cuántos componentes del estímulo puede discriminar una neurona.

En la teoría de la información propuesta en 1948 por Claude Shannon encontramos ideas valiosas para abordar ese tipo de cuestiones. La teoría de Shannon descansa sobre tres pivotes: emisor, receptor y canal de información entre ambos. Para su interacción se acude a la imagen de una línea telegráfica. A través del canal, el emisor envía secuencias de señales (la noticia) tomadas de una reserva preexistente (el «alfabeto»).

Previamente, emisor y receptor se han puesto de acuerdo sobre el significado de las señales. La llegada de la información coloca al receptor en condiciones de poder elegir una sola entre una serie de posibilidades. Cuanto mayor sea el número de posibilidades distinguibles, mayor será la información incluida en la noticia.

Un observador esporádico que solo perciba la secuencia de las señales, no aprehenderá el significado de la noticia, pero sí podría advertir cuánta información es capaz de contener la noticia. La magnitud de la información, que puede calcularse por métodos matemáticos, depende exclusivamente de la frecuencia relativa con que se presentan las señales.

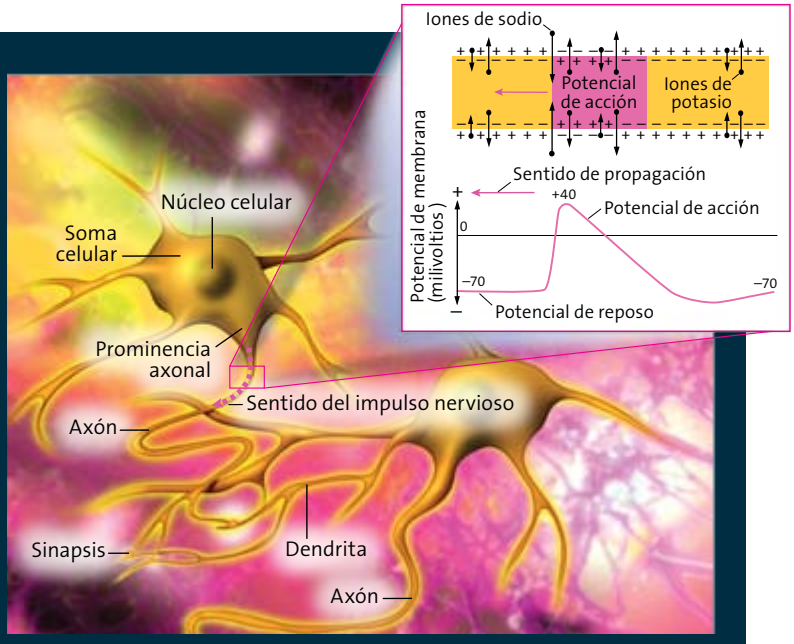
Activación de señales en el sistema nervioso

Cuando una neurona recibe, a través de sus dendritas, un número suficiente de señales aferentes se excita. Transmite, vía axón, una señal en forma de secuencias de impulsos eléctricos, los denominados potenciales de acción.

En estado de reposo, la membrana tiene un potencial eléctrico negativo de unos 70 milivoltios, como consecuencia de la distribución asimétrica de los iones positivos y negativos a uno y otro lado de dicha cubierta. Por otra parte, la membrana celular dispone de canales iónicos, que dependen de las diferencias de potencial; de ahí su excitabilidad eléctrica.

Cuando las señales que llegan a la zona de excitación de la prominencia axónica inducen un cambio de potencial eléctrico que supera cierto nivel, se abren los canales iónicos (*véase la figura arriba a la derecha*. La longitud de las flechas es proporcional a la intensidad de la corriente iónica). Se produce entonces una brusca caída del potencial de reposo, para volver luego a la situación de partida. A este pulso de tensión se le denomina potencial de acción o, sencillamente, *espiga*.

Cuando se elicita una espiga, se propaga del soma celular, continúa por el axón y este, a través de sinapsis, establece contacto con las fibras dendríticas de otras neuronas. En las sinapsis químicas hay una hendidura; este hiato aísla al axón de la *neurona presináptica*, de la dendrita de la *neurona postsináptica*. No se produce en las sinapsis un acoplamiento eléctrico directo, sino una transmisión electroquímica de la señal. En el momento en que una espiga alcanza la hendidura, desde el lado presináptico se liberan *neurotransmisores*; se trata de sustancias que, al actuar de mensajeros, abren determinados canales iónicos en la parte postsináptica, cambiando así el potencial de membrana de la neurona postsináptica.



THOMAS BRAUN

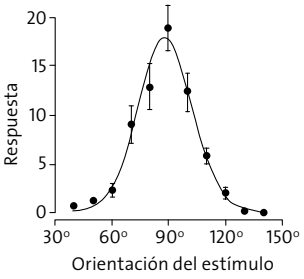
En este contexto, una señal rara tiene más valor informativo para el receptor que una señal reiterada. Para entender de un modo intuitivo qué expresa la teoría de la información, imaginemos que nos hallamos a la espera de un telegrama de un amigo donde se anuncia el día de su visita. Por desgracia, la palabra se ha deformado mucho durante la transmisión y solo se ha salvado una letra legible. ¿Qué letra tendría la máxima información para nosotros, una 'E' o una 'J'? ¿Cuántos días de la semana incluyen en su nombre una 'J'?: solo uno, el jueves; ¿cuántos una 'E'?: cinco.

El alfabeto más sencillo que cabe sospechar consta de dos signos; se ejemplifica en el código binario, de 0 y 1. Suponiendo que ambos signos se transmiten con exactitud e idéntica frecuencia, la información que puede vehicularse mediante ellos es de 1 bit. Configura la unidad de medida de la información. En el concepto de información propuesto por Shannon resulta irrelevante qué es lo que el emisor y el receptor piensen sobre la noticia transmitida entre ambos, es decir, qué «significado» pueda tener el mensaje. Podemos, pues, aplicar la teoría de la información a nuestro propósito: podemos hablar de la información que transmite una neurona a pesar de que, en principio, carezca de sentido la cuestión de qué es lo que esta neurona «sabe» o «piensa al respecto».

No está ni mucho menos claro qué deba entenderse por signo en el caso de una neurona. Nos movemos en un terreno especulativo y, en principio, dividimos el intervalo de tiempo que nos interesa en muchos intervalos parciales en los que se presenta a lo sumo un potencial de acción. Decimos que la neurona emite el signo 1 cuando en este intervalo parcial aparece una espiga; en caso contrario, decimos que la neurona emite el signo 0. Cuantos más intervalos parciales se dispongan para la codificación, tantos más estímulos podrían distinguirse en teoría.

El ojo de la mosca

Si nos interesa podemos calcular también cuánta información contenida en la señal que llega a la neurona (qué parte del estímulo) se recupera en la respuesta que esta emite, en la «noticia» que



THOMAS BRAUN, SEGÚN SWINDALE, EN *BIOL. CELULAR*, VOL. 78, 1998

SINTONÍA FINA

La respuesta de una neurona se presenta aquí ante estímulos con los que está sintonizada, admitiendo muy pocas desviaciones. Sirve de estímulo un foco luminoso de orientación variable. El óptimo de la curva de sintonía se sitúa en los 90 grados; desviaciones de este valor provocan frecuencias de impulsos mucho menores.

da. En teoría de la información esta magnitud recibe el nombre de transinformación. A partir de las frecuencias relativas con que se presenta un estímulo asociado a una señal portadora de información puede estimarse la probabilidad de que estén vinculados. En la práctica tales probabilidades pueden calcularse solo de forma aproximada; para mayor exactitud se necesitaría un número astronómico de ensayos.

Existe, sin embargo, un método bastante sencillo de determinar la información «mínima» de que puede ser portadora una neurona. Planteemos el problema desde otra perspectiva: busquemos el grado de precisión con que puede reconstruirse el estímulo a partir del conocimiento de los potenciales de acción. Tal fue el planteamiento de Bill Bialek y sus colegas, de Princeton, que les dio un óptimo rendimiento, incluso aplicado a estímulos dinámicamente variables.

Bialek y su grupo estudiaron las respuestas de las neuronas H1 del sistema visual de una mosca ante cuyos ojos se movía una estructura enrejada. Partían de una simplificación conceptual, la de que para ese tipo celular había un modelo *preferido* de estímulo, que admitía una determinación matemática: cada espiga se asociaba al estímulo precedente y quedaba identificada mediante un algoritmo de cálculo del curso medio de los estímulos. Bialek y su equipo tomaron este curso medio como patrón. Basados en él, reconstruyeron, retrospectivamente y con bastante aproximación, la secuencia entera de los estímulos presentados.

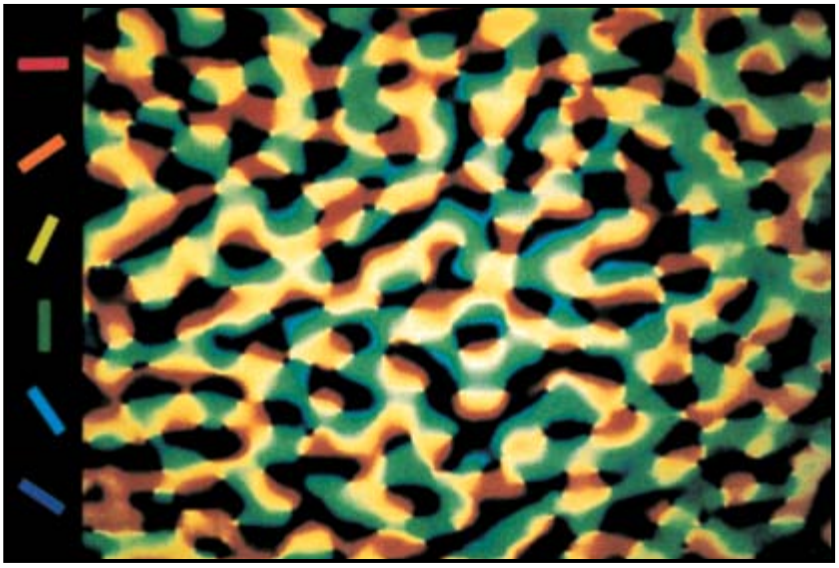
El método funcionó. De lo que se desprende que también en el momento en que se presenta el potencial de acción se está trasmitiendo, al menos, cierta información sobre el estímulo. A partir de la calidad de la reconstrucción Bialek cifró incluso la información transmitida por la neurona: cuantos menos fallos tiene la reconstrucción tanta más información hay. Para la neurona H1 de la mosca se calculó una transinformación de al menos 64 bit por segundo con un desarrollo temporal de unos dos milisegundos. Se trata de un método de reconstrucción sin suficiente finura; por ello, en la mayoría de los casos sus resultados suponen una infravaloración. No obstante, ofrece la ventaja de aportar datos bastante fiables. Con un método directo para medir la transinformación basado en las frecuencias relativas de las secuencias de espigas se llega a la conclusión de que, tras el estímulo, la neurona H1 había procesado 81 bit de información por segundo.

Ahora bien, si los impulsos se codificaran solo a través de la frecuencia de respuestas de una neurona, la transmisión de la información encontraría pronto un límite insuperable: los estímulos que cambiaran con celeridad no podrían transmitirse en las debidas condiciones, por la sencilla razón de que, después de cada espiga, la neurona necesita una pausa de recuperación. En otras palabras, la cadencia de las espigas no puede traspasar cierto límite. Si los estímulos experimentan cambios muy rápidos, la neurona debe codificarlos mediante los pocos potenciales de acción que se suceden en un breve intervalo temporal, lo que comporta, además, una merma importante de precisión. A todo ello hay que añadir que ante un mismo estímulo la respuesta de una neurona, sobre todo si pertenece a la corteza, puede variar mucho.

Vistas así las cosas, las diferencias graduales en la cadencia de excitación de una neurona no parecen apropiadas para codificar unos estímulos cambiantes. Aparece un panorama radicalmente distinto si la información esencial no está codi-

LUZ EN EL EXTERIOR, MANCHAS LUMINOSAS EN EL INTERIOR

Un pigmento sensible a los cambios de tensión pone de relieve las preferencias que en cada caso muestra una neurona de la corteza visual primaria ante una determinada orientación del estímulo luminoso. Si se presenta un foco luminoso con una orientación dada (*a la izquierda en la figura*), el pigmento de la correspondiente célula eléctricamente estimulada cambia de color. Todas las regiones corticales que reaccionan ante determinadas orientaciones del estímulo adquieren el mismo color. La técnica fue desarrollada por Larry Cohen, de la Universidad de Yale, y más tarde aplicada a la corteza cerebral por Gary Blasdel, de la Universidad de Pittsburgh.



DAVID H. HUBEL

ficada por la respuesta de una neurona, sino por un grupo de ellas.

La neurona no suele actuar sola

Múltiples son las razones en pro de una codificación colectiva, expresión que designa la realizada por grupos de neuronas. Una neurona de la corteza cerebral tiene de mil a diez mil sinapsis aferentes; a ella llega la operación de un conjunto de neuronas previamente excitadas. Por otra parte, parece ser que la «consideración» del grupo se corresponde con el «punto de vista» de las propias neuronas. En el caso más sencillo, la integración del valor medio de muchas respuestas neuronales permite que la transmisión de la señal permanezca estable, aun cuando fracase alguna que otra neurona en particular.

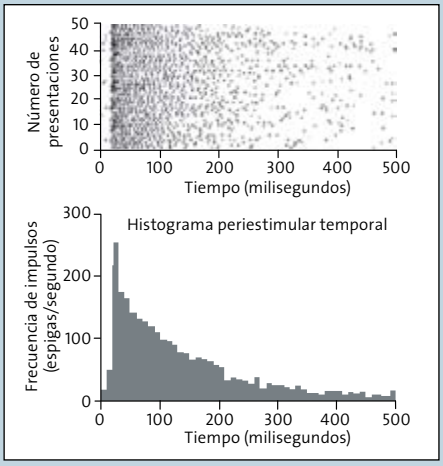
Verdad es que tales poblaciones de neuronas constituyen algo todavía por descubrir. Pero, como ya advirtieron Hubel y Wiesel, y representaron en sus mapas de la corteza, en numerosas regiones corticales las neuronas vecinas presentan respuestas redundantes. Las preferencias de las neuronas corticales vecinas por los estímulos no cambian de una forma brusca, sino de un modo paulatino. Las neuronas situadas en la misma columna cortical muestran preferencia por estímulos casi idénticos. En consecuencia, estas neuronas resultan particularmente apropiadas para crear códigos colectivos.

Parece ser que en los códigos colectivos el patrón de potenciales de acción desempeña también un papel importante. Yang Dan y sus colaboradores, de la Universidad de California en Berkeley, demostraron que el método utilizado por Bialek podía aplicarse a poblaciones de neuronas. Presentaron a un gato unas secuencias de película y observaron las respuestas de espigas emitidas por la región visual del tálamo. Lo mismo que en el experimento de Bialek con la mosca, se registraron aquí los estímulos preferidos por una neurona concreta. Mediante superposiciones no solo reconstruyeron el curso de los estímulos a la entrada de una neurona determinada —como Bialek—, sino también las respuestas del grupo entero a la secuencia fílmica completa. Estos experimentos demostraron con nitidez que podían codificarse patrones complejos de estímulos en la sucesión temporal de los potenciales de acción de un grupo de neuronas.

Con estos mismos métodos o similares, Miguel Nicolelis y colaboradores, de la Universidad Duke en Durhan, han conseguido predecir los movimientos de los brazos de un mono a partir de la actividad nerviosa desarrollada en su corteza cerebral motora. Lograron incluso dirigir, a través de Internet, los movimientos de un brazo robot.

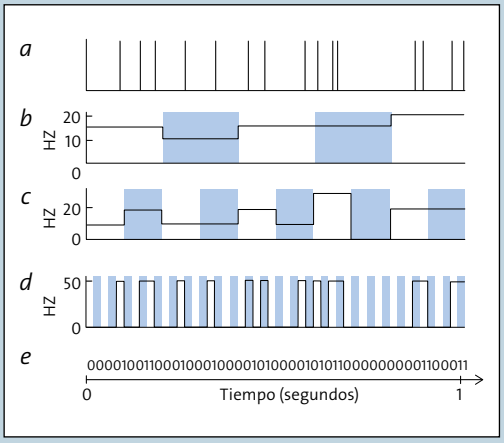
Otro experimento sobre codificación colectiva, del que se sacaron valiosas enseñanzas, fue el realizado, hace más de diez años, por Choongkil Lee, Bill Rohrer y David Sparks, de la Universidad de Alabama en Birmingham. Reconstruyeron los movimientos oculares de un mono a partir de la actividad de un grupo de neuronas motoras del *Colliculus superior* del techo del cerebro medio. Basándose en el valor medio de las posiciones oculares preferidas por cada neurona, medido por su actividad, calcularon el vector de población. Este vector se correspondía bien con la posición real de los ojos. Para comprobar si el método seguido sacaba a la luz aspectos esenciales del código neuronal, paralizaron temporalmente una parte

Información contenida en el patrón de la excitación



La respuesta en forma de espiga que elicita una neurona ante un mismo estímulo aparece, en cada ocasión, con una presentación diferente (*izquierda, arriba*). Se mide la frecuencia media de impulsos en un intervalo de tiempo fijo (aquí diez milisegundos) y se representa en un histograma periestimular temporal, que da cuenta de la respuesta «típica» de una célula ante un estímulo determinado.

Cuanto menores sean los intervalos de tiempo en los que se registran las espigas (*a*), la información del diagrama de barras será más nítida (*b, c*). Si se elige una ventana temporal brevísima, en la que solo quepa una espiga (*d*), la secuencia de espigas puede representarse en código binario (*e*).



THOMAS BRAUN

de las neuronas. Apoyados en el nuevo vector de población calculado pudieron predecir las consecuencias de la supresión de este grupo de neuronas sobre el movimiento ocular.

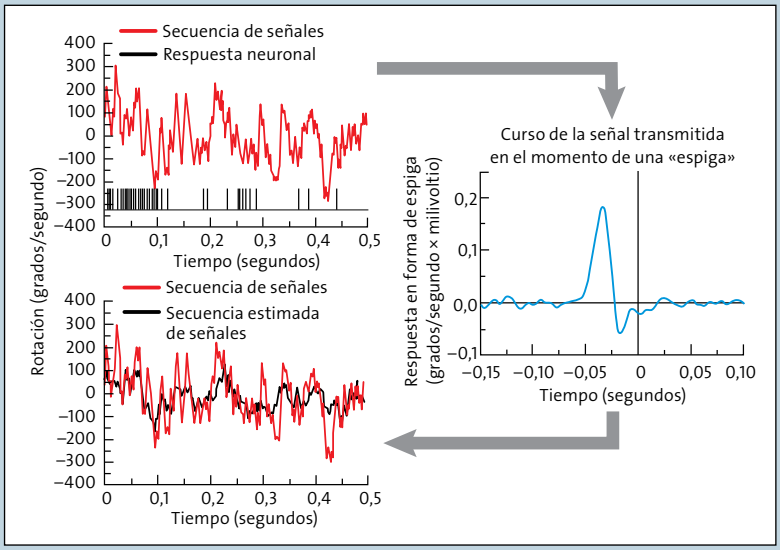
Además de las propiedades de los códigos estudiados, con los métodos de la teoría de la información se pueden obtener otros resultados. Permiten deducir códigos neuronales teóricos y abordarlos desde la óptica de la evolución biológica. Entre las muchas codificaciones en principio posibles, la evolución ha ido imponiendo a lo largo del tiempo las más eficientes. Resulta, pues, muy interesante investigar cómo pueden presentarse estos códigos en situaciones biológicas límite.

Apreciar lo que la neurona aprecia

¿Cuánta es la información mínima que puede transmitir una neurona? Para obtener un cálculo aproximado podremos valernos del método de *correlación inversa*. Se parte del supuesto de que, para cada neurona, existe una secuencia preferida de estímulos, ante la cual responde con un potencial de acción o espiga (por su forma). Si la señal consiste en la suma de dos estímulos típicos consecutivos, responderá con dos espigas consecutivas, y así en adelante.

En el diagrama adjunto se representa en rojo un estímulo cambiante con el tiempo; debajo figura el registro del patrón de espigas. Para cada espiga se registra el tiempo que dura el estímulo inmediatamente antes y se calcula el valor medio de este tiempo para todas las espigas. Se tiene así una buena aproximación de la frecuencia de estímulos preferida por la neurona.

En resumen: si hacemos corresponder la espiga con su modelo de secuencia de estímulos preferida y se adecuan correctamente los tiempos, conseguiremos una reproducción aproximada de la señal original. A tenor de la calidad de la reconstrucción, podremos adquirir una idea de la cantidad mínima de información que transmite la neurona.



THOMAS BRAUN, SEGÚN A. BORST Y F.E. THEUNISSEN

Ahora bien ¿qué significa para la neurona ser particularmente eficiente? Fred Attneave, de la Universidad de Oregón, y Horace Barlow, de Cambridge, postularon en los años cincuenta que las células nerviosas respondían a un estímulo con el mínimo gasto posible, es decir, con la mínima *redundancia*. Si dos neuronas se comportan igual, podrá reducirse la redundancia silenciando una o confiándole otras misiones. Lo cierto es que disponemos de pruebas en abundancia de que la codificación de estímulos por parte de las neuronas sensoriales (las retinianas, por ejemplo) apenas es redundante.

La calidad de la transmisión constituye otro criterio de eficiencia. Para la supervivencia de muchos organismos resulta decisivo reconocer y localizar con suma presteza los enemigos o huir a tiempo de los depredadores. Personas a quienes se presentan imágenes de paisajes naturales pueden reconocer en menos de 0,2 segundos si en ellas figura algún animal. Esta gran velocidad de procesamiento supone un reto especial para la codificación neuronal. Desde el órgano receptor hasta la percepción en la corteza cerebral y, finalmente, hasta la activación muscular (para pulsar un botón), la señal ha de atravesar muchas fases de procesamiento; aunque solo fuera por razones cronológicas, cada neurona solo puede contribuir con unas pocas espigas en esta cadena de señales.

¿Qué código neuronal sería el óptimo para cumplir tal objetivo, de suerte que resultaran mínimos los errores de reconstrucción? Los cálculos que nosotros hemos realizado para cuantificar estos errores, siguiendo diversas estrategias de codificación, nos demuestran que en grupos grandes de neuronas no conviene codificar las distintas características basándose en diferencias graduales de frecuencia de impulsos. La aducida ventaja de que así aumentaría la cantidad de frecuencias para una neurona concreta no importa tanto como la inseguridad de que dichas frecuencias se correspondieran con las respuestas en espigas de las neuronas.

Un error de reconstrucción particularmente grave se presenta en las codificaciones colectivas en las que se utiliza como señal la frecuencia total de espigas de una población de neuronas. Sería mucho mejor, concluimos nosotros, un código en el que cada neurona dispusiera de solo dos estados alternativos: el de máxima y el de mínima frecuencia de excitación.

Hay en la corteza cerebral muchas neuronas que parecen actuar según este principio. Descar-

gan impulsos cuyos potenciales de acción se suceden veloces. Sin embargo, la mera existencia de estas neuronas no es una demostración suficiente. Si, basándose en muchos ensayos, se determina la frecuencia de las respuestas se ve que, incluso en estas neuronas, aparecen emisiones de impulsos que varían constantemente según las características de los estímulos.

Para funcionar hay que codificar

Algunas investigaciones, tanto propias como de otros grupos, indican que las codificaciones comprobadas en las neuronas no son siempre las óptimas si se las compara con las permitidas de acuerdo con la teoría de la información. Una razón podría ser la siguiente: para que un organismo pueda sobrevivir han de procesarse correctamente importantes informaciones que le faculten para tomar decisiones. Desde el punto de vista teórico, eso significa que transportar la mayor cantidad posible de información con el mínimo gasto no es el único objetivo de una codificación. El fin del procesamiento cerebral de la información neuronal no es transportar la máxima información posible. Antes bien, de lo que se trata es de reducir a lo esencial la información disponible que sirva para tomar decisiones.

Recurramos a un ejemplo: decidir si 51 × 17 es más que 24 × 37. Aquí toda la información necesaria para hallar la solución está contenida en el planteamiento. Para poder utilizar esta información en la solución al problema lo primero que hay que hacer es reformular las expresiones del planteamiento. Al final, en lugar de los numerosos bits que exige la codificación del problema, aparece un solo bit: la respuesta «no».

El gran número de pasos intermedios que hay que dar exige complicados cálculos en cuya realización hay muchas probabilidades de que se deslice algún pequeño error que conduzca a resultados falsos. La eficiencia en la codificación neuronal se traduce en un criterio para la elección de una «notación» concreta, es decir, en la elección de una representación de la información relevante que evite errores de transcripción.

Por lo que respecta al cerebro considerado en su conjunto, sabemos que la conducta de muchos animales, del hombre en particular, no puede reducirse a una serie de actos reflejos, sin referencia alguna al funcionamiento del cerebro. Entre muchas otras influencias, intervienen el estado de vigilia y la atención, las emociones y los objetivos del momento, sin olvidar el flujo constante de recuerdos. Cómo se organiza ese mundo interior en las distintas escalas temporales que van desde un segundo hasta toda la vida y cómo actúa en cada caso sobre el procesamiento de la información es el tema central de la neurobiología de sistemas. Para entender plenamente el código neuronal —«el lenguaje del cerebro»— los investigadores del futuro habrán de conocer primero cómo habla el cerebro consigo mismo.

Códigos para todos los casos

Por lógica, partimos de un alfabeto sencillo. Si el potencial de acción (o espiga) constituye el elemento fundamental del lenguaje neuronal, las células utilizarán dos signos: espiga o sin espiga, 0 o 1.

Para la codificación de dos valores posibles bastaría que la neurona, durante un tiempo prefijado, elicite para un valor una espiga y, para otro valor, no la elicite.

Demos un ejemplo, ilustrado a la derecha. En el sistema de codificación aplicado en *a* la ventana temporal solo permite la emisión de una espiga. En consecuencia, la orientación del foco luminoso presentado solo puede diferenciarse de forma aproximada: la orientación vertical no desencadena ninguna actividad; la horizontal, sí libera una espiga.

Estímulo		0		0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 1 1 1 1
		0		0 1	0 0 1 0 1 0 1 0 0	0 0 1	0 0 0 1 1 0
		1		1 0	0 1 1 1 0 1 1 1 0	0 1 0 0 1 1	1 0 1 0 1 0
		1		1 1	1 1 1	1 0 0 1 0 1 1 1 0 1 1 1	1 0 0 0 1 1
Código		a		b	c	d	e

En *b* el código utiliza dos intervalos consecutivos. Con ello pueden diferenciarse cuatro orientaciones del estímulo: horizontal, vertical y las dos diagonales.

Si se dispone de varios intervalos (*c*, *d*) aumentan las posibilidades de codificación. Con tres intervalos las posibilidades máximas serían de $8 = 2^3$.

Con el código *c* pueden distinguirse las orientaciones del estímulo luminoso a partir del número de espigas.

En el código *d* se aplica un criterio discriminante distinto: se trata ahora del momento del primer potencial de acción. Hablamos, pues, de un código de latencia. Lo mismo en el código de frecuencias que en el código de latencia puede reconocerse si hay redundancia, fenómeno que se da cuando patrones diferentes encierran idéntico significado. Por esa vía puede reducirse la frecuencia de errores de una codificación.

Cabe, por último, tener en cuenta que el cerebro utiliza patrones de espigas cuyo código es difícil de reconocer (*e*).

THOMAS BRAUN

Matthias Bethge *y* ***Klaus Pawelzik*** *son investigadores del Instituto de Física Teórica de la Universidad de Bremen.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 2

Para saber más

The relationship between neuronal codes and cortical organization. B. J. Richmond y T. J. Gawne, en *Neuronal Ensembles: Strategies for Recording and Decoding*. Dirigido por H. B. Eichenbaum y J. L. Davis. Wiley-Liss, Nueva York, 1988.

Theoretical neuroscience. P. Dayan y L. F. Abbott. The MIT Press, 2001.

Comunicación neuronal

El concepto de comunicación neuronal ha marcado una era de investigación científica, habiéndose establecido los mecanismos básicos que rigen la transmisión de la información que maneja el sistema nervioso. Ello ha llevado a establecer que la función cerebral está basada en la correcta labor de esta maquinaria

JUAN LERMA

EN SÍNTESIS

Conexiones en estudio

1 Las neuronas suelen ajustarse al principio de polarización dinámica identificado en su día por Santiago Ramón y Cajal. El concepto de sinapsis propuesto por Charles Scott Sherrington, también por entonces, ha marcado una era de estudio en la investigación neurológica.

2 A mediados del siglo XX, la microscopía electrónica apoyó la teoría neuronal de Cajal. Más adelante, la electrofisiología y la biología molecular han permitido avanzar en el conocimiento de la comunicación de las neuronas.

3 Uno de los retos de la neurociencia reside en revelar la composición proteica de la sinapsis. Se han identificado unas 700 proteínas relacionadas con la conexión neuronal.

Cualquiera que sea su morfología o la función que desempeñen, las neuronas suelen ajustarse a un modelo general identificado por Santiago Ramón y Cajal, enunciado como el «principio de la polarización dinámica». A tenor del mismo, habría una zona receptora de mensajes, una zona integradora de los mismos, una zona conductora y, por fin, una zona liberadora o transmisora de la información procesada. En una neurona típica, tales funciones vienen adscritas a las dendritas, al soma neuronal, al axón y al terminal sináptico, respectivamente, que constituyen los principales compartimentos morfofuncionales.

La función primordial de la neurona, concebida en su singularidad, consiste en recibir información y transmitirla, una vez haya sido procesada. En expresión de Charles Scott Sherrington, la neurona es la unidad de integración, cuya función recapitula la función del sistema nervioso entero.

El procesamiento de la información sensorial, la programación de los actos motores, las respuestas emocionales, el almacenamiento de la información en forma de memoria y otras funciones del sistema nervioso se deben a la actividad de grupos neuronales específicos e interconectados.

El cerebro humano consta de unos cien mil millones (10^{11}) de neuronas, que establecen en torno a 100 billones de conexiones sinápticas. No ha de extrañarnos que el más leve desajuste en la comunicación entre las neuronas provoque el funcionamiento incorrecto de uno o más sistemas, que puede terminar con el fracaso de la función del cerebro, es decir, la percepción cabal del mundo externo y el control de nuestros actos.

Por ello resultan tan devastadoras las patologías cerebrales de cualquier tipo: afectan a la esencia del ser humano, su personalidad, su comportamiento. Según un cálculo realizado por el estadounidense Instituto Nacional de la Salud, el gasto anual que representan los desórdenes cerebrales más comunes superan los 33 billones de dólares. Por poner algún ejemplo, la depresión, una enfermedad de origen múltiple y poco comprendida, provoca un gasto de 4-5 billones de dólares anuales. Solamente la enfermedad de Alzheimer acapara 10 billones anuales, por no hablar de otras enfermedades neurodegenerativas o del incalculable impacto social que presentan los trastornos bipolares.

Sinapsis

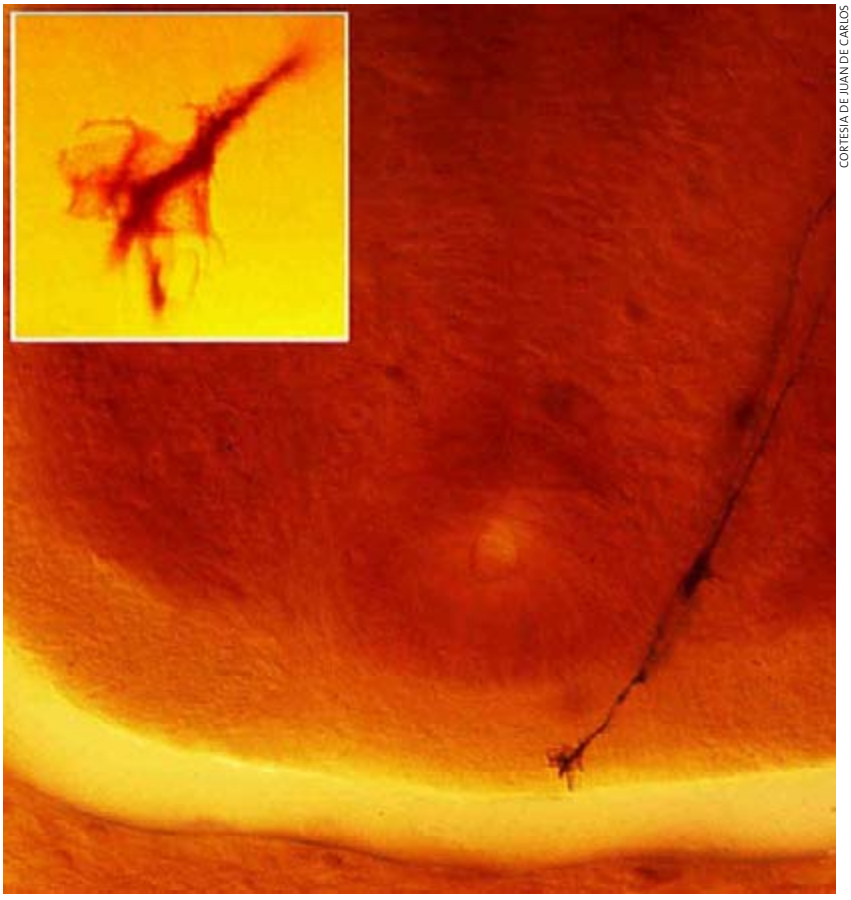
La comunicación entre las neuronas se desarrolla en zonas especializadas de contacto. A esas zonas de «aposición, nunca continuas», según Cajal, las bautizó Sherrington con el nombre griego de *sinapsis* («broche»).

El concepto de sinapsis ha marcado una era de estudio en investigación neurológica, en la que se ha registrado un avance extraordinario en el conocimiento de la comunicación neuronal. En él podemos distinguir tres etapas fundamentales. La primera comportó el establecimiento de las neuronas como entes aislados y no integradas en un sincitio cerebral. La segunda etapa correspondió al esclarecimiento de la naturaleza química y eléctrica de la comunicación. Por fin, la tercera, y más reciente, abarca la aplicación de las técnicas electrofisiológicas modernas y de la biología molecular al estudio de la sinapsis. El gran avance en el conocimiento de la comunicación neuronal ha

venido de la mano de la moderna electrofisiología y, sobre todo, de la incorporación de la biología molecular al estudio de la transmisión sináptica. Sabemos ahora que la función cerebral descansa en el ejercicio correcto de la maquinaria sináptica. Pero su disfunción genera epilepsia, párkinson, esquizofrenia y otros trastornos cerebrales.

Con este bagaje, uno de los retos impuestos por la neurociencia moderna es la determinación de la composición proteica de la sinapsis, es decir, el establecimiento del «proteoma sináptico». La aplicación de la espectrometría de masas a las fracciones sinápticas y a los complejos de receptores ha permitido identificar ya muchas de las piezas de este rompecabezas. Por ese camino se han identificado hasta 700 proteínas de la sinapsis, muchas de ellas implicadas en procesos plásticos y en diversas patologías.

El progreso experimentado por nuestro conocimiento de la comunicación neuronal ha sido extraordinario. Sin embargo, son tantas las proteínas involucradas y tan exquisitos los mecanismos, que resulta difícil pensar que algún día se llegará a la comprensión cabal de dicho proceso de comunicación.



CORTESÍA DE JUAN DE CARLOS

EL AXÓN
Corte histológico de la médula espinal de un embrión de pollo teñido por el método de Golgi. Se aprecia la extensión de una prolongación axónica que termina en un cono de crecimiento (*ampliación*). Esta microfotografía está tomada de las preparaciones originales de Ramón y Cajal, que se conservan en el Instituto Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

La teoría neuronal

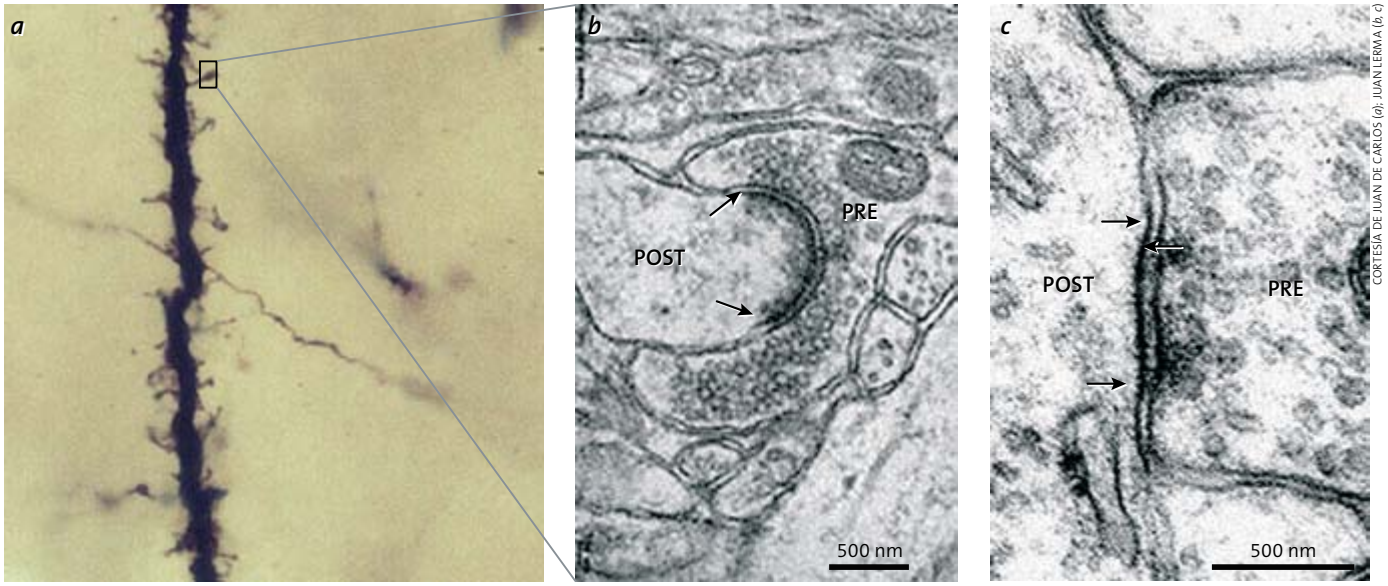
La teoría neuronal enunciada por Cajal surge de un hecho aparentemente simple: la aplicación al sistema nervioso de la teoría celular formulada en el primer tercio del siglo XIX por Jacob Mathias Schleiden y Theodor Schwann. Bastante tiempo después de postularse que la célula constituía la unidad estructural y funcional de tejidos y órganos, los neuroanatómicos del siglo XIX seguían manteniendo la singularidad del sistema nervioso. Para ellos, las neuronas, lejos de ser células morfológicamente separables, constituían elementos sin solución de continuidad e integrados en un sincitio. Camillo Golgi defendió esta postura con vehemencia.

Ese error de interpretación que llevó a grandes anatomistas a negar la generalización de la teoría celular se atribuye hoy a la imposibilidad de resolver la membrana plasmática en las preparaciones histológicas de la época. Este obstáculo llevó a Cajal a buscar sistemas mejores donde el asunto de la continuidad o contigüidad de las terminaciones nerviosas quedara resuelto sin ningún género de duda.

Cajal partió del método de impregnación argéntica que Golgi había desarrollado. Lo perfeccionó y explotó de manera prodigiosa. Además, Cajal eligió cerebros en desarrollo; tejido nervioso embrionario sin la complejidad del adulto y que permitía visualizar unidades neuronales que este método tiñe caprichosamente (aproximadamente solo el 1% de las neuronas reaccionan con la plata formando un precipitado negro). Cajal logró resolver la morfología celular de las células nerviosas, que se mostraron perfectamente aisladas de sus vecinas.

Nuestro histólogo describió también los tipos neuronales, sus conexiones y la distribución y organización de las estructuras cerebrales. Por idéntico procedimiento descubrió el cono de crecimiento, esbozó la teoría neurotrófica y predijo la dirección del flujo de información, hecho plasmado en su *ley de la polarización dinámica*; según esta, la información fluye de manera predecible desde los lugares de contacto en las dendritas y el cuerpo celular hacia el axón, por donde viaja hasta las terminaciones nerviosas que establecen contacto con otra neurona.

Llegó así a la firme conclusión de que los terminales axónicos neuronales acababan libres sobre la superficie de otras células, en sitios de



CORTESÍA DE JUAN DE CARLOS (*a*); JUAN LERMA (*b, c*)

Preparación original de cajal

Sinapsis asimétrica

Sinapsis simétrica

DENDRITA Y SINAPSIS
Aspecto de una dendrita neuronal observada al microscopio óptico (*a*, fotografía tomada de una de las preparaciones originales de Ramón y Cajal, que se conservan en el Instituto Cajal del CSIC). Aspecto de una sinapsis excitadora al microscopio electrónico (sinapsis asimétrica) en *b*. En *c*, aspecto de una sinapsis inhibidora (sinapsis simétrica). PRE: terminal presináptico. POST: terminal postsináptico. Las flechas indican la extensión de la densidad postsináptica.

interacción especializados. En palabras del propio Cajal: «Las células nerviosas son elementos independientes jamás anastomosados ni por sus expansiones protoplasmáticas [dendritas] ni por las ramas de su prolongación de Deiters [axones], y la propagación de la acción nerviosa se verifica por contactos al nivel de ciertos aparatos o disposiciones de engranaje».

El espaldarazo definitivo a la teoría neuronal de Cajal vino de la mano de la microscopía electrónica, cuyo desarrollo permitió, mediado el siglo XX, percibir en detalle la sinapsis con su consiguiente descripción estructural.

Neurotransmisores

No es difícil imaginar que sin continuidad entre las neuronas, es decir, con una separación física entre los límites de una neurona y otra, debería entonces existir un mecanismo específico de transmisión de la información de una célula a la siguiente. La idea del sincitio, postulado por la teoría reticular, abogaba por una comunicación interneuronal de tipo eléctrico. Pero, sin negar la realidad de una comunicación neuronal eléctrica, la norma general es que las neuronas se sirvan de mensajeros químicos para comunicarse. Es algo hoy plenamente demostrado. Liberados por las terminaciones nerviosas, los neurotransmisores actúan sobre la membrana postsináptica.

Desde finales del siglo XIX se venían recogiendo pruebas de la sensibilidad de las neuronas ante los agentes químicos. Pero la naturaleza química de la transmisión sináptica no quedó demostrada hasta que Otto Loewi realizó, en 1921, uno de los experimentos más elegantes y sencillos de la historia de la fisiología. Aisló dos corazones de rana y los perfundió con solución de Ringer. Tras estimular el nervio vago, que inerva el corazón, de uno de ellos, y comprobar que la frecuencia cardiaca disminuía (acción vagal inhibidora), permitió el paso del exudado del corazón estimulado al líquido que bañaba el otro corazón, que latía normalmente. Tras un breve lapso de tiempo, Loewi observó que el latido de este último se enlentecía de manera parecida a como si se hubiera estimulado eléctricamente su nervio vago.

Tras comprobar que ese efecto se evitaba con la inclusión de atropina, una sustancia anticolinérgica, Loewi dedujo que la sustancia capaz de enlentecer el latido cardiaco debía ser liberada por las terminaciones vagales (de ahí su nombre originario de *vagustoff*); podía recogerse en el exudado a concentraciones suficientes como para ejercer la misma acción sobre el corazón no estimulado. Según se identificó más tarde, se trataba de la acetilcolina.

A ese primer neurotransmisor reconocido como tal seguirían otros muchos. El sistema nervioso, lejos de emplear una sola sustancia neurotransmisora, recurre a agentes sinápticos muy diversos para cumplir con su función principal de comunicación neuronal. Además, como descubrieran Sherrington y John Eccles, las acciones sinápticas pueden ser excitadoras e inhibidoras, un dato fundamental en el entendimiento de la función del sistema nervioso.

Comunicación eléctrica

Pero hay excepciones. Algunas sinapsis funcionan sin agente neurotransmisor. De este tipo de sinapsis eléctrica, habitual en invertebrados y peces, se ha desentrañado ya su base molecular. La transmisión se produce merced a la continuidad eléctrica entre la célula presináptica y la célula postsináptica. Tal continuidad se establece a través de la aposición de un tipo especial de canales iónicos, formados por las conexinas, proteínas que encontramos en ambas membranas. En continuidad eléctrica, la corriente iónica fluye de una célula a otra, sin necesidad de mensajeros químicos.

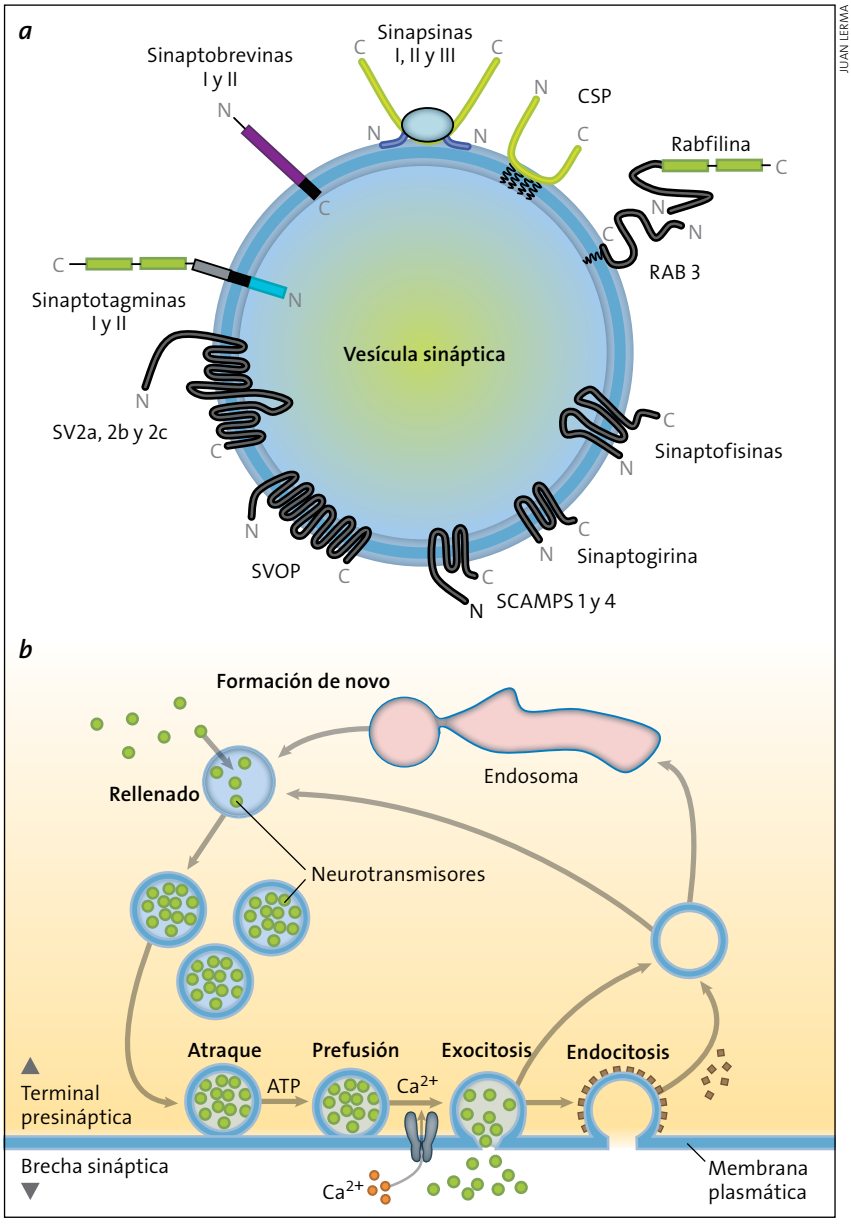
El salto definitivo hacia el concepto de transmisión sináptica química llegó con los experimentos llevados a cabo por Stephen Kuffler y el grupo de Bernard Katz y Alan Hodgkin. A mediados del siglo XX, Katz, primero con Hodgkin y más tarde con José del Castillo, Paul Fatt y Riccardo Miledi, demostró la existencia de potenciales sinápticos elementales (miniatura). Avanzó la hipótesis iónica de la transmisión sináptica, abriendo el campo para su estudio y caracterización.

Ante la observación de respuestas sinápticas miniatura, episodios discontinuos (discretos) y de amplitud constante, del Castillo y Katz sospecharon que estos se desencadenarían con la liberación de cantidades fijas de neurotransmisor. En otras palabras, el neurotransmisor debía ser liberado en paquetes multimoleculares, que ellos denominaron *quanta*. Así surgió la idea de que el neurotransmisor debía estar almacenado en paquetes, de suerte que pudieran ser liberados de forma todo o nada.

Esta idea recibió un decisivo respaldo, tras el advenimiento de la microscopía electrónica, con el descubrimiento de las vesículas sinápticas, realizado simultánea e independientemente por dos grupos, formados por De Robertis y Bennet, por un lado y Palay y Palade, por otro. Estos orgánulos se acumulaban en el terminal sináptico, lo que hacía evidente que debían constituir reservorios de neurotransmisor y, por tanto, ser responsables de que las respuestas inducidas tras su liberación fueran de naturaleza cuántica, es decir, de que se presentaran en múltiplos de una amplitud mínima constante (los potenciales miniatura).

La investigación ulterior de Katz y Miledi permitió determinar que la liberación de neurotransmisor dependía de la presencia de calcio: la *hipótesis del calcio*. Estos autores y, más tarde, el grupo de Rodolfo Llinás demostraron que la despolarización de la terminal presináptica inducía la apertura de canales iónicos permeables a Ca^{2+}; la entrada de este ion en el interior del terminal sináptico desencadenaba la liberación del neurotransmisor.

Eso significaba que la entrada de Ca^{2+} promovía la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular, en cuyo proceso de exocitosis el neurotransmisor se vertía al medio extracelular y allí interactuaba con otro de los elementos cruciales de la neurotransmisión, los receptores sinápticos. Tras esa gavilla de trabajos quedaba la vía expedita para abordar el estudio de la exquisita regulación del proceso de la liberación de neurotransmisor y de averiguar si en el sistema



JUAN LERMA

PROTEÍNAS Y VESÍCULAS
Representación esquemática de las proteínas presentes en la membrana de la vesícula sináptica, que almacena el neurotransmisor (*a*). La mayoría de estas proteínas determina el correcto tráfico de la vesícula en terminal presináptica. En *b*, se esquematiza el ciclo que ha de seguir una vesícula sináptica desde su formación hasta el vaciado del neurotransmisor al espacio extrasináptico y su posterior reciclaje.

nervioso central el proceso de neurotransmisión obedecía las mismas reglas observadas en la unión neuromuscular.

Irrupción de la electrofisiología

La señalización sináptica se realiza mediante una serie de mensajeros químicos que portan la información desde la neurona presináptica hasta la postsináptica. En el curso de ese proceso, con liberación del neurotransmisor almacenado en las vesículas sinápticas, se activan los receptores postsinápticos.

La investigación, acometida con la conjunción de las técnicas de biología molecular y de electrofisiología, en particular la del pinzamiento de membrana (*patch-clamp*), ha permitido disecar estructural y funcionalmente el proceso de liberación, así como identificar y caracterizar las proteínas receptoras del mensaje.

El rasgo principal de la terminal presináptica reside en la propia acumulación de vesículas sinápticas (unas 300-500). Se disponen cerca de la zona activa, lugar donde la membrana plasmática del terminal se engruesa, ocupando un área en torno a 15 mm^2.

La identificación de las proteínas de la membrana vesicular, por un lado, y de las proteínas de la zona activa, por otro, ha supuesto un gran avance en el conocimiento del mecanismo de liberación de neurotransmisor y sus implicaciones fisiológicas. Este proceso, finamente regulado, depende de la interacción entre las proteínas que se sitúan en la membrana de la vesícula sináptica con las que se disponen en la membrana plasmática que forma la zona activa.

La membrana vesicular contiene unas 200 moléculas proteicas, agrupadas en dos clases: proteínas transportadoras, responsables de la captación de neurotransmisor, y proteínas involucradas en el tráfico de las vesículas, que son las más abundantes. A esas proteínas de reconocimiento en ambas membranas se debe que las vesículas no se fusionen en cualquier sitio, sino en lugares específicos.

Las proteínas involucradas en el tráfico de las vesículas sinápticas, que aparecen en diversas variantes, pueden agruparse en nueve familias. A ellas hemos de agregar los transportadores de neurotransmisores, encargados del llenado de las vesículas, las bombas de protones y otras proteínas. En conjunto, las proteínas de la vesícula sináptica se caracterizan por su notable diversidad estructural; de la mayoría se desconoce su función específica. Pero no cabe dudar de su implicación necesaria en la correcta liberación del neurotransmisor, según se desprende de la investigación con animales manipulados genéticamente para anular la expresión de las mismas.

Vesículas y neurotransmisores

Con independencia del neurotransmisor empleado, las sinapsis siguen un patrón común:

Pinzamiento de membrana («patch-clamp»)

A lo largo de los últimos 80 años el avance en el conocimiento de los mecanismos de membrana fundamentales que dan lugar a la señalización neuronal, la transducción de la información y la comunicación neuronal ha venido de la mano de tres técnicas electrofisiológicas: el registro intracelular, las técnicas de fijación de voltaje y el registro de corrientes elementales que utiliza la técnica del pinzamiento de membrana («patch-clamp»).

Los trabajos de Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley sentaron las bases para nuestra comprensión de la generación y propagación del potencial de acción. Quedaba por dilucidar los mecanismos moleculares que subyacían a estas señales. Aunque del modelo de Hodgkin y Huxley emanaba el concepto de «canal iónico», no había pruebas directas de la presencia de tales «canales» en las membranas biológicas.

A principios de los años setenta, Erwin Neher y Bert Sakmann concentraron su esfuerzo en aislar pequeñas áreas de membrana muscular, para así mejorar la calidad del registro eléctrico y eliminar en lo posible el ruido asociado. Lo lograron mediante el pulido al fuego de la punta (1-5 µm de diámetro) de las pipetas de vidrio. Tal proceder mejora la interacción de la pipeta con la membrana celular, de suerte que al aplicar un poco de succión a la pipeta se establece un «sello» de alta resistencia eléctrica con la membrana. Así se evita que la corriente «escape» al medio extracelular por la vía acuosa establecida entre la pipeta y la membrana. Con la ayuda de un amplificador específicamente diseñado para ello, se midieron las pequeñas corrientes que fluían a través de la porción de membrana (parche) delimitada por la pipeta.

Los primeros registros realizados con esta técnica, publicados en 1976, demostraban la existencia, en los parches, de flujos de corriente con aspecto de pulsos cuadrados, de características todo o nada que podían representar las aperturas (y por tanto, el paso de corriente a su través) de canales iónicos individuales. Con el perfeccionamiento de la técnica se demostró que, en las membranas biológicas, los canales iónicos se abren y cierran siguiendo un proceso estocástico. Esta técnica, mejorada con el correr de los años, se ha convertido en una rutina de laboratorio. La técnica del pinzamiento de membrana permite seguir, en tiempo real, los cambios conformacionales de una entidad proteica en su medio natural. Se trata, pues, de una de las técnicas con mayor resolución temporal. Por el desarrollo de esta técnica de registro y ulteriores estudios de la señalización neuronal mediante su empleo, Neher y Sakmann fueron galardonados con el premio Nobel de medicina y fisiología en 1991.

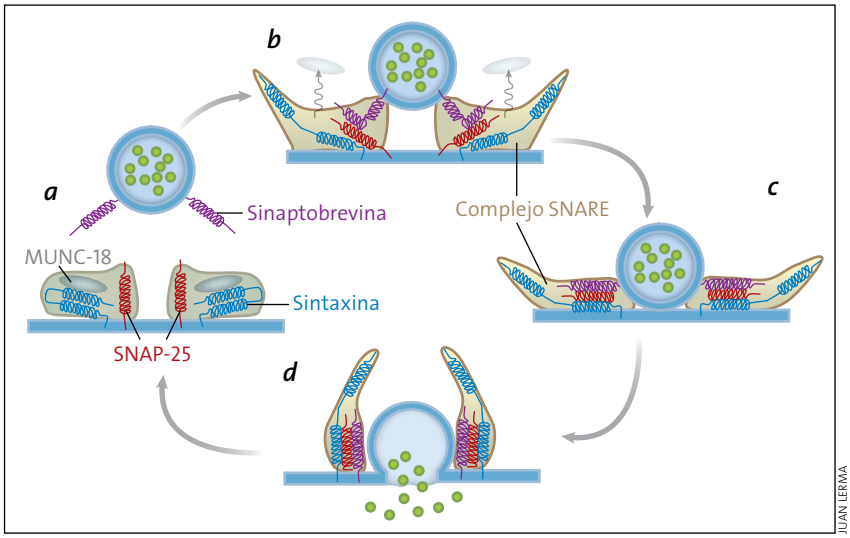
almacenan neurotransmisor en vesículas que se acumulan en los terminales sinápticos. Cuando la despolarización del terminal presináptico alcanza un nivel suficiente para desencadenar la exocitosis, se liberan las vesículas. En concreto, cuando el ion Ca^{2+} alcanza una concentración umbral en el compartimento intracelular. Tras la exocitosis las vesículas sufren un proceso de endocitosis. En esta suerte de mecanismo de reciclado, se desarrollan, con suma rapidez y precisión, numerosas interacciones proteína-proteína.

Resumido de una forma esquemática, el proceso de la liberación vesicular del neurotransmisor atraviesa los siguientes estadios: adhesión o atraque de la vesícula en la membrana; prefusión de la vesícula; fusión; reciclado, y recarga de las vesículas con transmisor. El proceso de exocitosis culmina cuando algunas proteínas de la vesícula (sinaptobrevinas o VAMP) son reconocidas por proteínas presentes en la zona activa (llamadas SNAP-25 y sintaxina). Los complejos resultantes (o SNARE) actúan a modo de cremallera: fusionan la membrana vesicular y la plasmática.

Ciertas toxinas degradan las proteínas involucradas en la fusión de la vesícula sináptica. Así, las toxinas botulínicas hidrolizan SNAP-25, sintaxina o ambas. La toxina tetánica (y variantes de botulínica) degradan la sinaptobrevina presente en la membrana vesicular. Ello explica la imposibilidad de liberación del transmisor tras la intoxicación: se suspenden todos los procesos sinápticos, incluida la transmisión neuromuscular, lo que conlleva la parálisis de los músculos respiratorios y la asfixia consiguiente.

Pese al gran numero de interacciones proteicas, la entrada de Ca^{2+} dispara la liberación de neurotransmisor en menos de 0,1 milisegundos. Se supone que, en cada caso, se libera una vesícula por botón sináptico. El hecho de que haya varias vesículas en disposición de ser liberadas (atracadas o prefundidas) significa que el sistema está listo para afrontar una sucesión de estímulos.

Sin embargo, la probabilidad de que una vesícula sea liberada cuando un impulso nervioso (o potencial de acción) invade el terminal sináptico es baja (<1). Lo que nos permite, a su vez, entender la posibilidad de modulación del sistema, puesto que la actividad subsiguiente puede depender de la actividad previa, es decir, de la historia funcional del terminal sináptico.



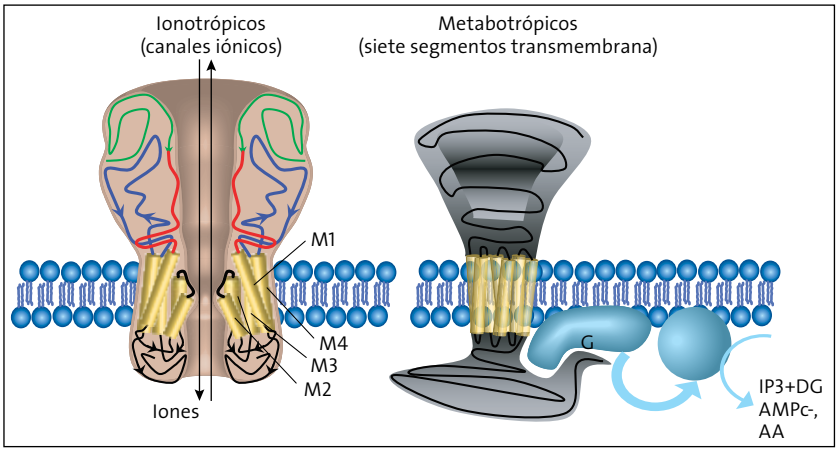
VACIADO DEL NEUROTRANSMISOR
Proceso molecular que lleva a la fusión vesicular y la liberación de neurotransmisor. La proteína vesicular sinaptobrevina interacciona con SNAP-25, la cual interacciona con sintaxina, ambas presentes en la membrana plasmática, al liberarse la proteína MUNC-18 (*b*). Así se forma el complejo denominado SNARE. Una reorganización de este proceso (*c*) conlleva la puesta en contacto de la vesícula sináptica con la membrana plasmática; actúa como un resorte favoreciendo la fusión de ambas membranas y el vaciado de neurotransmisor (*d*).

Los mecanismos mencionados son responsables, al menos en parte, de varios fenómenos de plasticidad sináptica, plasticidad que subyace a los fenómenos de aprendizaje y memoria. En definitiva, la liberación de neurotransmisor constituye un proceso sujeto a finísima regulación; reviste, además, tal complejidad, que resulta sorprendente que no se produzcan a menudo desajustes.

Los receptores sinápticos

Al terminal presináptico corresponde la liberación rápida de transmisor; a la membrana postsináptica, la posesión de estructuras especializadas en la recepción del mismo. En la membrana postsináptica encontramos las proteínas receptoras que son activadas por los neurotransmisores.

Entre los sistemas receptores, el mejor conocido es la unión neuromuscular, que emplea la acetilcolina como sustancia transmisora. Sin embargo, en la inmensa mayoría de las sinapsis excitadoras se utiliza por neurotransmisor el ácido glutámico; otro aminoácido, el ácido g-aminobutírico (GABA), es el liberado en la mayoría de las sinapsis inhibidoras. Con otras palabras, en las sinapsis excitadoras se acumulan los receptores de glutamato, mientras que en las inhibidoras lo hacen los receptores de GABA.



Receptores	Tipos
Glutamato	NMDA, AMPA, KAINATO
Acetilcolina	Nicotínicos
GABA	-A, -C
Serotonina	$5HT_3$
Glicina	

Receptores	Tipos
Glutamato	mGluR1-8
Acetilcolina	Muscarínicos
Dopaminérgicos	D1-5
Adrenérgicos	α, β
GABA	-B
Serotonina	$5HT_{1-2}$, $5HT_{4-7}$

JUAN LERMA

TIPOS DE RECEPTORES PARA NEUROTRANSMISORES

Los neurotransmisores actúan a través de dos tipos de receptores, los ionotrópicos (que forman un canal iónico) y los metabotrópicos (que disparan una cascada de señalización intracelular al estar acoplados a una proteína G). El dibujo representa esquemáticamente la estructura molecular de cada uno de ellos. Los ionotrópicos poseen segmentos que atraviesan la membrana varias veces: tres, los receptores de glutamato o cuatro, los de acetilcolina, GABA, glicina y serotonina. Los metabotrópicos poseen 7 segmentos transmembrana. La tabla inferior muestra los tipos de receptores para algunos neurotransmisores. El mismo neurotransmisor puede activar diversos tipos de receptores con diferentes peculiaridades.

En el microscopio electrónico se aprecian las diferencias morfológicas entre un tipo y otro de sinapsis. Las excitadoras presentan una ancha zona submembranal de alta densidad electrónica; en las inhibidoras esta banda es más delgada. Se entiende así por qué el aspecto de las sinapsis excitadoras resulta asimétrico cuando se comparan las especializaciones pre y postsinápticas; en cambio, las inhibidoras presentan un aspecto más uniforme y simétrico. Podríamos, pues, clasificar las sinapsis en razón de su apariencia, correlacionada con el tipo de receptores que presentan.

La densidad postsináptica (DPS), tan llamativa en las sinapsis excitadoras, se debe a la congregación allí, con los receptores, de otras proteínas que modulan la actividad de los receptores y que forman un auténtico andamiaje. Hay, entre ellas, proteínas kinasas y fosfatasas, proteínas involucradas en la transducción de señales y proteínas de anclaje en el citoesqueleto. En un análisis proteómico se identificaron hasta 70 proteínas asociadas a una molécula del receptor de NMDA (un tipo de receptor glutamatérgico).

En razón de su estructura y modo de acción los receptores sinápticos se dividen en dos grupos: ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son canales iónicos que se abren cuando el neurotransmisor se une a ellos. Los receptores metabotrópicos se caracterizan por activar un sistema de segundos mensajeros a través de su acoplamiento a una proteína G. Esta acción puede acabar provocando la interacción secundaria con un canal iónico o bien con otras proteínas efectoras. El resultado de activar un receptor u otro será excitador o inhibidor, según las características funcionales y la distribución subcelular de cada receptor, independientemente del tipo de neurotransmisor. Merced a esa diversidad funcional, bastan unos pocos neurotransmisores para acometer acciones muy dispares.

En una sinapsis típica, el neurotransmisor se libera al espacio sináptico cuando un potencial de acción invade la terminal presináptica; la invasión produce una despolarización suficiente como para que los canales de Ca^{2+} presinápticos se abran, entre Ca^{2+} y provoque la exocitosis vesicular. Las moléculas de neurotransmisor fluyen por la hendidura o brecha sináptica y se enlazan a sus receptores postsinápticos. Si estos receptores son ionotrópicos, se abre el canal iónico asociado y se producen el flujo iónico y un cambio en el potencial de membrana de la neurona postsináptica.

Si el cambio operado en el potencial de membrana es despolarizante (en los receptores de glutamato), aumenta la excitabilidad de la neurona y terminan por producirse potenciales de acción. Si el cambio es hiperpolarizante (en los receptores de GABA), la excitabilidad de la neurona decrece y se reduce la posibilidad de que se dispare. Las etapas que median desde la llegada del potencial de acción hasta el terminal presináptico y la generación de la respuesta en el postsináptico generan un retraso sináptico, que varía entre 0,3 y 5 milisegundos.

Los receptores de neurotransmisores, proteínas integrales de membrana, presentan dominios que atraviesan la membrana neuronal. En la región extracelular se organiza el sitio de reconocimiento del neurotransmisor. Los receptores ionotrópicos forman por sí mismos un canal iónico mediante la asociación de varias subunidades

proteicas; cuando se acoplan al neurotransmisor, sufren un cambio conformacional que provoca la apertura del canal.

Estos receptores cumplen así una tarea de señalización que se caracteriza por su rapidez y brevedad (dura escasos milisegundos). A esta familia pertenecen los receptores de acetilcolina y glutamato (excitadores), y de $GABA_A$ y glicina (inhibidores). El origen excitador o inhibidor de estos receptores se basa en el hecho de que los canales iónicos que forman dejan pasar cationes (Na^+, K^+, Ca^{2+}) o aniones (Cl^-), respectivamente, provocando la despolarización o la hiperpolarización de la membrana en reposo.

Se ha clonado ya la mayoría de los genes que codifican las subunidades que componen esos receptores. Su amplia diversidad genética se refleja no solo en el nutrido elenco de subunidades, sino también en las varias configuraciones en que aparece cada una de ellas. Se ha comprobado que la presencia de una u otra isoforma de un receptor genera propiedades funcionales diferentes. Como se avanzó antes, el sistema goza de múltiples grados de libertad, que posibilitan una notable capacidad de regulación.

Receptores metabotrópicos y proteínas G

Otros receptores, los metabotrópicos, presentan una estructura molecular distinta. Intervienen en el control de la actividad de canales iónicos, amén de cumplir su función principal en la generación de segundos mensajeros. La acción de los receptores metabotrópicos perdura de segundos a minutos. Pertenecen a esta familia los receptores α- y β-adrenérgicos, dopaminérgicos, de serotonina, muscarínicos de acetilcolina, metabotrópicos de glutamato, $GABA_B$ y cannabinoides, así como de neuropéptidos (VIP, opioides, substancia P) y sustancias olorosas.

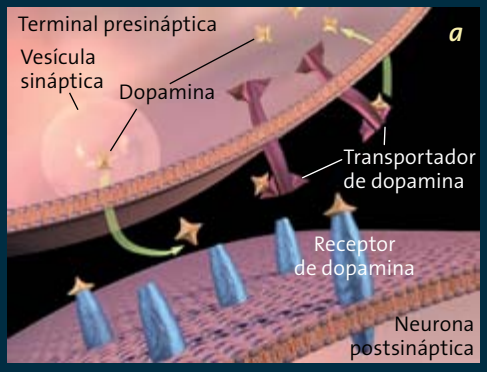
Los receptores metabotrópicos se acoplan a proteínas G de diferentes características; de ahí que se les denomine también receptores acoplados a proteína G; las activan cuando forman unión con el ligando.

A su vez, las proteínas G activan tres efectores fundamentales: la adenilato ciclasa, que cataliza la síntesis de AMPc; la fosfolipasa C, que produce la hidrólisis de fosfolípidos en inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol, y la fosfolipasa A2, que posibilita la síntesis de ácido araquidónico.

Los segundos mensajeros que acabamos de citar ejercen su acción biológica mediante la actuación directa sobre canales iónicos o, de forma indirecta, a través de proteínas kinasas, que modulan la actividad de los canales iónicos mediante la fosforilación de los mismos.

Puesto que cada proteína kinasa posee numerosas dianas, puede producir efectos muy dispares. La acción de los receptores metabotrópicos conlleva alteraciones de propiedades de la membrana celular que pueden modificar, durante un tiempo prolongado, la respuesta a los neurotransmisores. Por ello, se dice que los receptores metabotrópicos presentan un carácter modulador de la transmisión sináptica. Lo cierto es que tales receptores intervienen también en la regulación de la liberación de neurotransmisores, al situarse en la terminal presináptica. Igualmente, al alterar la actividad de los receptores ionotrópicos y los canales dependientes del vol-

Drogadicción y dopamina



Las drogas de adicción interfieren con la transmisión sináptica. El panel superior (*a*) muestra esquemáticamente el ciclo de un neurotransmisor como la dopamina. Este se almacena en vesículas sinápticas, liberándose al medio extracelular donde ejerce su acción mediante la unión a su receptores específicos. Posteriormente, es recaptado por transportadores específicos situados en la terminal presináptica, para su reutilización ulterior. La cocaína (*panel inferior, b*) reemplaza a la dopamina en sus transportadores, impidiendo que el neurotransmisor se recapte y se reutilice normalmente. Esto tiene dos consecuencias; la primera es que la acción del neurotransmisor natural se ve prolongada; la segunda es que tras cierto tiempo de actuación existe una depleción de dopamina que conlleva el fracaso sináptico con la consiguiente alteración de la función cerebral.

JUAN LERMA

taje, modulan la respuesta sináptica y la excitabilidad neuronal.

Alteración de la transmisión sináptica

Entre las patologías que comportan una desconexión sináptica sobresale la miastenia gravis. Conocida desde 1877, esta enfermedad autoinmunitaria se debe al desarrollo de autoanticuerpos que reconocen y bloquean el receptor de acetilcolina nicotínico. Impiden la transmisión sináptica entre las motoneuronas y el músculo.

Dichos anticuerpos, presentes en los enfermos de miastenia, no se limitan a evitar la interacción entre la acetilcolina y su receptor, sino que, al parecer, aumentan la degradación de este último. Alterados los receptores, se facilita una flaccidez muscular generalizada que puede incluso afectar a la respiración normal.

Son múltiples los trastornos de transmisión sináptica que se han señalado como sinaptopatías

En la lista de patologías autoinmunitarias asociadas a la función sináptica se numera también la enfermedad de Rasmussen. Se trata de una epilepsia debida a la presencia de autoanticuerpos contra una de las subunidades de un receptor de glutamato (GluR3 del receptor de AMPA). En este caso, los anticuerpos resultan ser agonistas del receptor; se produce, en consecuencia, una excitación tónica que lleva a la generación de una actividad epiléptica.

Son innumerables los trastornos de transmisión sináptica que se han dado en nombrar como sinaptopatías. La esquizofrenia parece ser, al menos en parte, una sinaptopatía en la que se encuentra alterada la función dopaminérgica; se la ha relacionado con la hipofunción del receptor de M-metil-D-aspartato (NMDA), un tipo de receptor de glutamato. Los antipsicóticos, indicados en el tratamiento de esta y otras patologías similares, bloquean los receptores dopaminérgicos; se busca, pues, rebajar la transmisión dopaminérgica, que se cree está intensificada en estos pacientes.

Algo parecido ocurre con los trastornos depresivos; en ellos, el sistema de neurotransmisión implicado es el serotoninérgico. Disponemos ya de buenos fármacos antidepresivos, que inhiben la degradación de serotonina (inhibidores de la MAO) o su sistema de recaptación (caso del Prozac); al actuar así, una vez liberada su efecto perdura más tiempo. Las benzodiazepinas (Librium, Valium), ansiolíticos conocidos, potencian la acción del aminoácido inhibidor GABA, cuyo receptor $GABA_A$ posee un sitio de modulación específica para benzodiazepinas. Sobre este receptor actúa igualmente el alcohol. En cuanto a los potenciadores del sistema GABAérgico, las benzodiazepinas constituyen buenos antiepilépticos; téngase en cuenta que la epilepsia deriva de un desajuste del equilibrio entre excitación e inhibición.

Con las drogas de abuso se altera también la función sináptica. Modifican la percepción y el comportamiento. La estructura molecular de muchas de ellas se asemeja a la de los neurotransmisores, hasta el punto de que pueden usurpar su puesto en los sistemas de regulación. Sucede así con las anfetaminas, análogas en su estructura a las aminas biógenas, con la mescalina, similar a la noradrenalina, o con la cocaína, capaz esta de inhibir los transportadores de dopamina, serotonina y noradrenalina, lo que prolonga la acción sináptica de estas aminas. La anfetamina conocida como *éxtasis* (NDMA) reemplaza a la serotonina en su transportador y sustituye incluso al neurotransmisor en las vesículas sinápticas. Por culpa de ello, termina por fallar la transmisión serotoninérgica.

Recapitulación

La compleja integración de estos sistemas de señalización, desde la liberación de una vesícula sináptica hasta la activación de los receptores postsinápticos, resulta, pues, decisiva para el correcto funcionamiento del cerebro. La esencia de la función neuronal radica en la integración de la información proveniente de miles de terminales excitadores e inhibidores.

Cada neurona recibe en torno a 10.000 entradas sinápticas. Las entradas activas en un período de tiempo determinado son sumadas por la membrana neuronal, que decide entonces si desencadena o no un potencial de acción, que se transmitirá a las neuronas con las que contacte.

Esta función integradora celular no solo recapitula la función cerebral, sino que constituye además la base de la misma. Cualquier desajuste en estos procesos conlleva una disfunción neuronal, cuyo reflejo en el sistema puede ser mínimo en algunos casos, pero en otros puede tener consecuencias devastadoras, traduciéndose en una enfermedad mental o neurodegenerativa.

Juan Lerma *es doctor en ciencias y profesor de investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). En la actualidad dirige el Instituto de Neurociencias del CSIC y la Universidad Miguel Hernández de Elche y preside la Sociedad Española de Neurociencia.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 12

Para saber más

Principles of neural science. Dirigido por Eric R. Kandel, James H. Schwartz y Thomas M. Jessell. McGraw-Hill, 2000.

Synapses. Dirigido por W. Maxwell Cowan, Thomas C. Sudhof y Charles F. Stevens. The Johns Hopkins University Press, 2001.

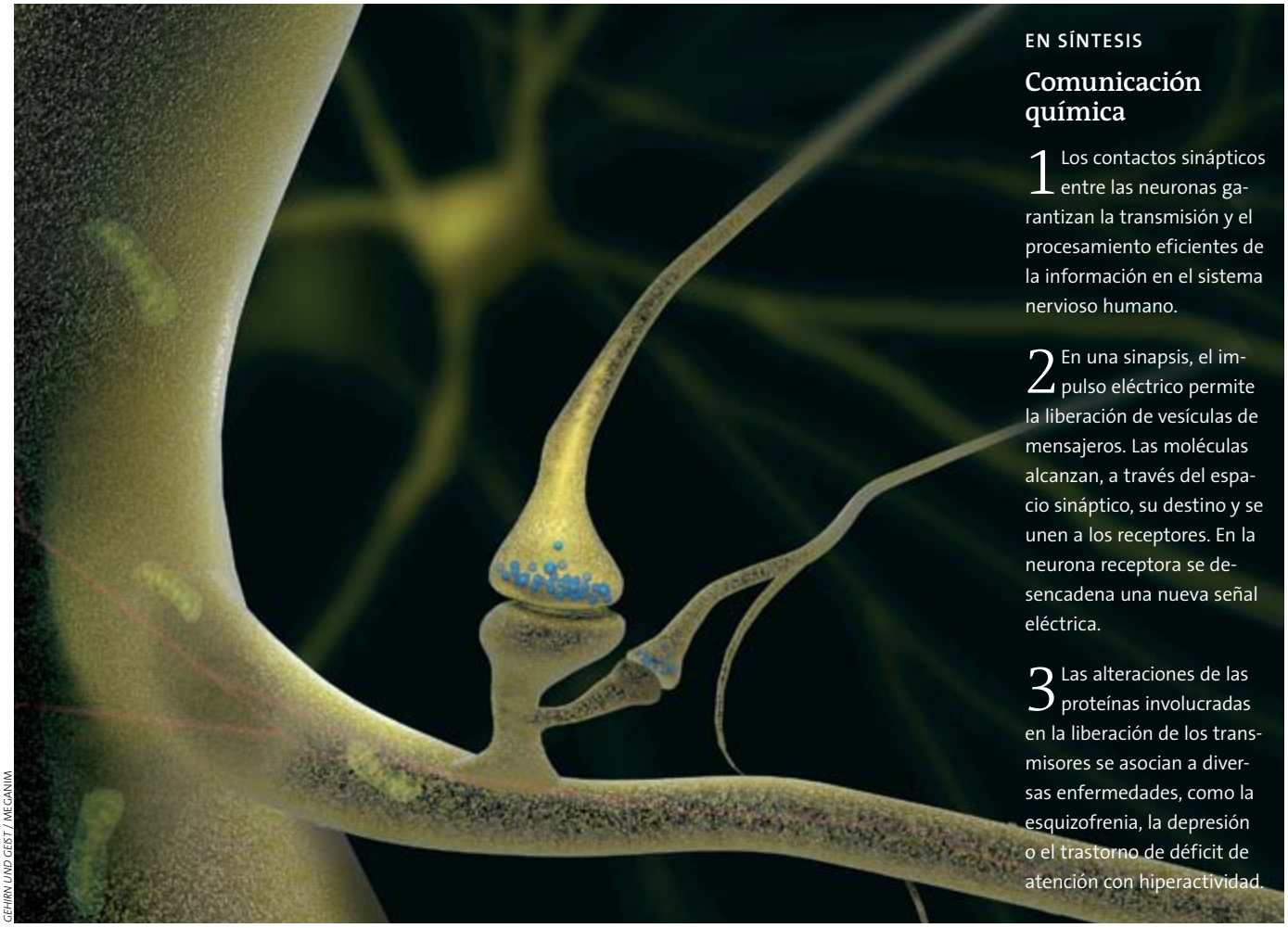
Las sinapsis al detalle

Alrededor de 100.000 millones de neuronas en el cerebro humano se comunican entre sí gracias a unos 100 billones de interconexiones o sinapsis. La biología celular revela cómo sucede dicha transmisión de señales y qué ocurre si se altera la comunicación

NILS BROSE Y LUDWIG KOLB

Las células nerviosas transmiten la información en forma de impulsos eléctricos: los potenciales de acción. Para comunicar dichas señales a otras neuronas recurren a las sinapsis (del griego *syn*, «junto», y *haptein*, «asir», «agarrar»), término que el fisiólogo y premio nóbel británico Charles S. Sherrington (1857-1952) destinó a la unión intercelular especializada entre neuronas.

Por lo general, las sinapsis se establecen entre la terminación del axón (la prolongación más larga) de la célula nerviosa emisora y el soma celular, y una dendrita o una espina (una pequeña prolongación de las dendritas) de la neurona receptora. La



GEHIRN UND GEIST / MECANIM

EN SÍNTESIS

Comunicación química

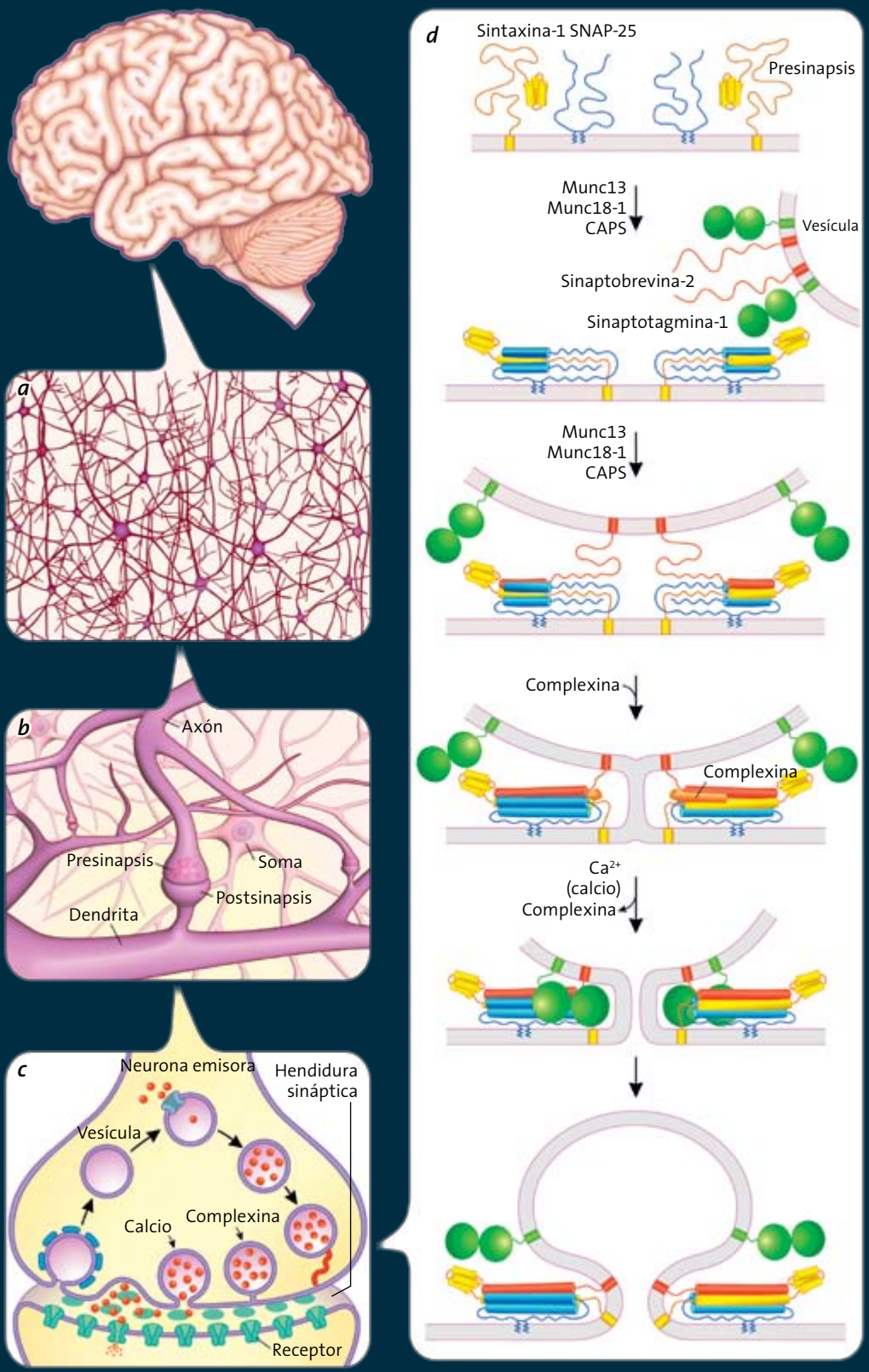
1 Los contactos sinápticos entre las neuronas garantizan la transmisión y el procesamiento eficientes de la información en el sistema nervioso humano.

2 En una sinapsis, el impulso eléctrico permite la liberación de vesículas de mensajeros. Las moléculas alcanzan, a través del espacio sináptico, su destino y se unen a los receptores. En la neurona receptora se desencadena una nueva señal eléctrica.

3 Las alteraciones de las proteínas involucradas en la liberación de los transmisores se asocian a diversas enfermedades, como la esquizofrenia, la depresión o el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

El cerebro al detalle

El cerebro humano se compone de unos 100.000 millones de células nerviosas (*a*) cuyos somas (cuerpos celulares), con un tamaño de 30 a 80 micrómetros, se asocian a través de las prolongaciones que reciben y emiten, es decir, las dendritas y los axones (*b*). En las sinapsis, zonas de contacto con un tamaño de centenares de nanómetros, se produce la transmisión de las informaciones de una neurona a otra. Cuando la señal eléctrica alcanza la presinapsis, se activa la liberación de mensajeros o neurotransmisores, los cuales alcanzan la postsinapsis a través de la hendidura sináptica y desencadenan allí una nueva señal eléctrica. Para liberar los neurotransmisores, las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana celular (*c*). Dichas vesículas, con un tamaño aproximado de 40 nanómetros, contienen las moléculas transmisoras y, después de fusionarse con la membrana celular, liberan su contenido al espacio sináptico. A continuación, la célula recobra las vesículas a través de la endocitosis. La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana celular se encuentra regulada por las proteínas SNARE: sinaptobrevina 2, sintaxina 1 y SNAP-25 (*d*). Numerosas proteínas reguladoras, como Munc13, Munc18-1, CAPS y complexina regulan su función y permiten, de esta manera, una liberación eficaz y flexible de los transmisores.



CORTESÍA DE LUDWIG KOLB, INSTITUTO MAX PLANCK DE MEDICINA EXPERIMENTAL, GOTINGA

transmisión de las señales en la sinapsis no suele entablarse por un contacto eléctrico directo, como ocurre con un enchufe. Al contrario, la neurona emisora y la receptora se hallan separadas por una pequeña ranura. A causa de ello, el potencial de acción de la neurona debe transformarse, de manera transitoria, en una señal química: cuando ocurre la activación eléctrica, la célula emisora libera neurotransmisores que alcanzan la receptora a través de la hendidura sináptica. Los mensajeros se unen allí a proteínas receptoras, fenómeno que desencadena una reacción en cascada dentro de la célula receptora. Por último, se genera de nuevo una señal eléctrica en dicha neurona.

Pero ¿por qué resulta tan complejo el proceso? En cierto modo, la interacción entre las señales eléctricas y químicas consume un tiempo precioso que, en situaciones críticas (como la huida ante un peligro), puede significar la vida o la muerte del individuo. Asimismo, cabría pensar que la complejidad de los procesos celulares y bioquímicos que suceden en la transmisión de señales debería favorecer posibles errores.

Tales recelos los despeja, en parte, la propia realidad: existen sinapsis puramente eléctricas [*véase* «Sinapsis eléctrica», por Rolf Dermietzel; Mente y cerebro, n.º 21]. Dichas sinapsis pueden transmitir con extrema rapidez la señal; se localizan sobre todo donde se precisa sincronizar la actividad de grupos numerosos de neuronas. Este tipo de conexiones son frecuentes en animales inferiores (como los cangrejos) y coordinan, por ejemplo, los movimientos en las reacciones de huida. No obstante, otro tipo de sinapsis, las químicas, son las que han ido cobrando mayor importancia en el transcurso de la evolución. En una persona adulta, su número supera con creces el de las eléctricas.

La mayor ventaja de la sinapsis química reside en que proporciona una gran flexibilidad: casi todos los pasos que contribuyen a transmitir la señal pueden regularse de forma independiente. De esa manera, la transmisión por sinapsis química se ajusta con precisión a la necesidad del momento. Tal capacidad de adaptación del sistema nervioso (plasticidad sináptica) constituye la base de cada una de las funciones cerebrales superiores, desde la localización de los sonidos hasta el pensamiento.

Los componentes emisores (presinápticos) y receptores (postsinápticos) de las sinapsis químicas contribuyen a los cambios de plasticidad. Los postsinápticos justifican casi todas las adaptaciones duraderas de la función transmisora, entre las que destaca la modulación de los receptores de mensajeros determinados. El estado modificado se mantiene durante varias horas incluso en muestras de tejido cultivadas en el laboratorio; en el cerebro intacto persiste a veces durante toda la vida.

Modulación neuronal depurada

Los mecanismos presinápticos de la plasticidad (la liberación masiva del neurotransmisor) duran, en cambio, solo unos cientos de milisegundos; pocas veces van más allá de un par de minutos. Tales mecanismos ayudan a las personas a localizar una fuente sonora o a adaptarse a estímulos sensoriales muy intensos o muy débiles. La memoria operativa (que permite al lector que siga recordando el principio de esta frase cuando termine de leerla) contribuye, asimismo, a la plasticidad. Localizar de inmediato un automóvil que bocina, no perder la perspectiva general cuando se zapea con el mando del televisor o esquivar una bola de nieve que se acerca amenazante resultarían consecuciones imposibles sin la plasticidad presináptica a corto plazo.

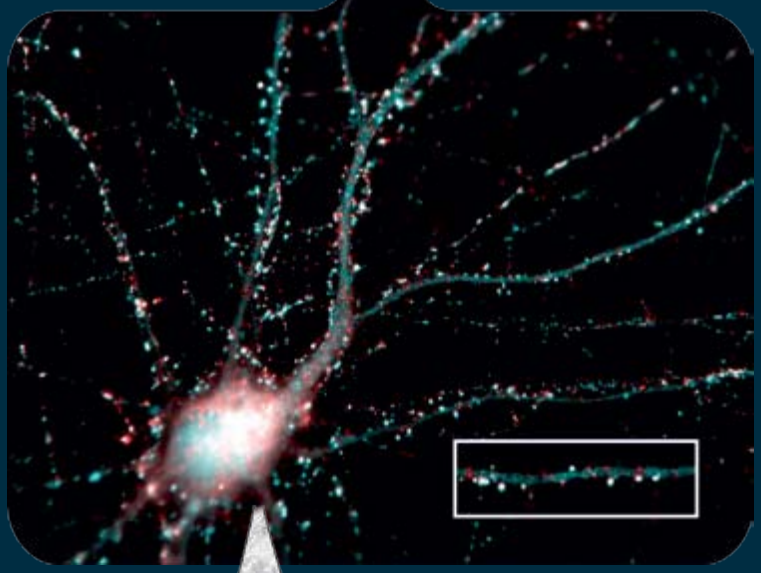
Desde hace tan solo unos pocos años, los científicos han logrado comprender los complejísimos procesos celulares y moleculares en las sinapsis. Vayamos a ello: el elemento emisor de una sinapsis cerebral típica contiene varios cientos de vesículas, es decir, pequeñas bolsas rodeadas de una membrana en cuyo interior se encuentran moléculas neurotransmisoras. Esas vesículas sinápticas se hallan sometidas a un complicado ciclo de reacciones de fusión y disociación, en cuyo transcurso liberan las moléculas transmisoras al espacio sináptico.

Ciertas proteínas transportadoras llenan las vesículas sinápticas de mensajeros. Tras ello, las vesículas emigran a la «zona activa» (el espacio sináptico) de la célula nerviosa, donde experimentan un proceso de maduración (saturación o *priming*). En ese momento, la vesícula es capaz, al llegarle la señal eléctrica, de evacuar su contenido a la hendidura sináptica. Para ello se fusiona con la membrana celular. Los elementos fusionados de la membrana se dirigen entonces, mediante endocitosis, al interior de la célula, donde permanecen disponibles para la creación de nuevas vesículas sinápticas.

Gran parte de nuestros conocimientos sobre los mecanismos postsinápticos moleculares se deben al neurocientífico Eric Kandel, quien obtuvo el premio Nobel de Medicina en el año 2000 por sus descubrimientos

Neuronas y sinapsis

Las células nerviosas de esta sección de la corteza cerebral se han teñido con un método ideado por el médico y premio Nobel italiano Camilo Golgi (1843-1926).



A lo largo de las dendritas de una neurona existen numerosas sinapsis que, en este caso, se han visualizado con ayuda de un anticuerpo fluorescente. Las dendritas que parten del cuerpo celular (*iluminado*) se tiñen de forma débil. La sinapsis en las dendritas se ven como puntos de gran luminosidad.

El microscopio electrónico muestra las propiedades características de la sinapsis: en el componente presináptico emisor se ven numerosas vesículas sinápticas (*parte superior de la imagen*). Una hendidura separa al emisor del componente postsináptico.

CORTESÍA DE HIROSHI KAWABE Y MICHIKO TAKEDA, INSTITUTO MAX PLANCK DE MEDICINA EXPERIMENTAL, GOTINGA (*arriba*); CORTESÍA DE THOMAS DRESBACH, UNIVERSIDAD RUPRECHT-KARLS, HEIDELBERG (*centro*); CORTESÍA DE FRÉDÉRIQUE VAROQUEAUX, INSTITUTO MAX PLANCK DE MEDICINA EXPERIMENTAL, GOTINGA (*abajo*)

El ciclo complejo de fusión de las vesículas y la endocitosis transcurre con relativa lentitud: pueden pasar varios minutos hasta que una vesícula se recicla, es decir, se halla disponible para un nuevo uso. Sin embargo, como algunas sinapsis consumen centenares de vesículas sinápticas por segundo, es necesario disponer en todo momento de multitud de vesículas maduras, llenas de transmisores, y acelerar el proceso de saturación cuando se produce una descarga muy potente o duradera. Con ello, las sinapsis pueden operar de manera fiable e, incluso, con una fuerte sobrecarga. Solo cuando la actividad aumenta hasta el punto de que la velocidad de fusión de las vesículas supera la de su saturación, se agota la reserva de vesículas y falla, finalmente, la sinapsis.

Fusión laboriosa

Un aparato complejo de proteínas, cuya composición y funcionamiento se han descifrado en los últimos veinte años, controla la preparación de las vesículas sinápticas y su fusión con la membrana celular. Existen tres proteínas responsables de la reacción de fusión, de las cuales una, la sinaptobrevina-2, se encuentra anclada a la superficie de la vesícula, mientras que las otras dos, la sintaxina-1 y SNAP-25, se hallan en la membrana celular. El bioquímico Reinhard Jahn, del Instituto Max Planck de Química Biofísica de Gotinga, demostró en 1998 que esas tres proteínas se asociaban en una estructura estable, parecida a una cremallera, durante la preparación de la vesícula; una estructura que se conoce como complejo SNARE. El proceso aporta la energía necesaria para la fusión entre las membranas de la vesícula y de la célula. Sin embargo, las reacciones de fusión mediadas por los complejos SNARE resultan demasiado lentas para una actividad eficiente de la sinapsis, por lo que otras proteínas aceleran el proceso en caso de necesidad.

Nuestras investigaciones, así como las de otros científicos, han revelado que, al principio, tres proteínas gobiernan la formación del complejo SNARE: Munc18-1, Munc13 y CAPS. En un paso posterior se une otra proteína, la complexina, al complejo formado parcialmente y lo prepara para la fusión. Esta ocurre a través de la activación eléctrica de la presinapsis y de la posterior entrada de iones de calcio.

El biólogo molecular Thomas Südhof, de la Universidad Stanford, descubrió hace poco que la proteína sensora sinaptotagmina-1 cumple una función capital para la fusión. Se une al mismo tiempo a los iones de calcio, a la membrana de la vesícula, a la membrana celular y al complejo SNARE, con lo que facilita, en última instancia, la fusión entre las membranas vesicular y celular. De todas maneras, la capacidad de adaptación y la efectividad de dicho proceso dependen de una interacción exacta entre multitud de proteínas diferentes. Si ocurre una alteración, bien por mutación de un gen fundamental para la liberación de transmisores, bien por otro motivo, las consecuencias suelen resultar catastróficas.

Cada vez más estudios demuestran la relación que existe entre las alteraciones genéricas de las proteínas presinápticas y algunas enfermedades humanas. Las variaciones del gen SNARE-25 determinan ciertas variantes del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Es probable que tales variantes génicas disminuyan la producción de SNARE-25 en las neuronas. Al ser dicha proteína necesaria para la fusión de las vesículas sinápticas, su pérdida impide la transmisión de las señales en los puntos de contacto. No obstante, todavía se desconoce cuáles son las regiones cerebrales más afectadas.

El bloqueo parcial de la función de la complexina parece contribuir a diversas enfermedades neuropsiquiátricas. Hace más de diez años, el psiquiatra Paul Harrison, de la Universidad de Oxford, descubrió que los pacientes esquizofrénicos poseían muy poca complexina en el cerebro.

Entre tanto, numerosos neurólogos y psiquiatras piensan que no solo algunas formas de esquizofrenia, sino también ciertos síntomas de la enfermedad de Huntington, depresiones o trastornos bipolares se deben a una carencia de complexina. En nuestras investigaciones con ratones que presentan mutaciones de los genes de complexina hemos observado que el descenso en la producción de esta proteína en las neuronas altera por distintas vías la liberación de transmisores en la sinapsis. Según la región cerebral afectada por la pérdida de complexina, aparecen diferentes trastornos.

Nils Brose *es bioquímico y director del departamento de neurología molecular del Instituto Max Planck de Medicina Experimental de Gotinga.* ***Ludwig Kolb*** *es colaborador del Instituto y autor de las infografías.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 50

Atención: veneno

Existen algunas sustancias tóxicas que llegan hasta las proteínas que intervienen en la fusión de las vesículas, con lo que bloquean la liberación de neurotransmisores. Así, por ejemplo, la toxina que se genera durante el tétanos o la toxina botulínica (Botox), presente en la carne putrefacta, impiden que se forme el complejo SNARE.

Para saber más

Snares. Engines for membrane fusion. R. Jahn y R. H. Scheller en *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 7, págs. 631-643, 2006.

Regulation of membrane fusion in synaptic excitation-secretion coupling: Speed and accuracy matter. S. M. Wojcik y N. Brose en *Neuron*, vol. 55, págs. 11-24, 2007.

Membrane fusion: Grappling with snare and sm proteins. T. C. Südhof y J. E. Rothman en *Science*, vol. 323, págs. 474-477, 2009.

Exocytosis at the hair cell ribbon synapse apparently operates without neuronal snare proteins. R. Nouvian et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 14, págs. 411-433, 2011.

Sincronización neuronal

¿Cómo decide el cerebro que algo resulta interesante? Los datos demuestran que las neuronas descargan de manera conjunta y con una secuencia rápida para atraer la atención de la consciencia

ANDREAS K. ENGEL, STEFAN DEBENER Y CORNELIA KRANCZIOCH

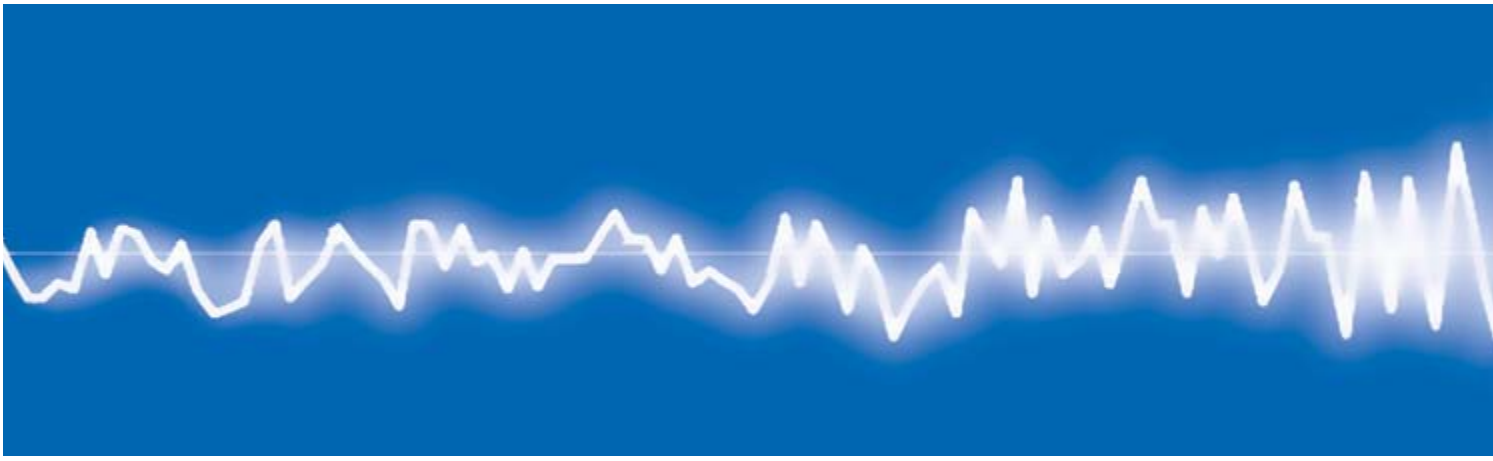
Con una sonrisa socarrona, el profesor anuncia un pequeño experimento: «Ahora verán ustedes un pequeño vídeo, en el que dos equipos juegan al baloncesto. Les ruego que cuenten cuántas veces se pasa el balón el equipo con la camiseta blanca. Y, por favor, no hablen en ningún momento con sus compañeros». Unos segundos más tarde, aparece una película muda sobre el telón del auditorio. Tres jugadores con camiseta oscura y otros tres con camiseta clara no paran de corretear de un lado a otro.

El público se mantiene quieto con alguna que otra risa. No es nada fácil fijar la vista en los «blancos». Al cabo de unos minutos, acaba la película. Casi todos los espectadores opinan que la tarea es muy sencilla. Alguno intercambia entre cuchicheos el número con los compañeros. A continuación, el profesor universitario se dirige de nuevo a sus alumnos: «¿Qué les ha parecido el gorila?»

Silencio total. El vídeo empieza de nuevo y a los pocos segundos se oye un murmullo entre la multitud: delante de todos se pavonea una persona con un disfraz de mono. En todo momento visible, el «gorila» no se mueve detrás de los jugadores, no, se queda en medio del tumulto y se golpea triunfante el pecho.

Cuando los dos psicólogos Daniel J. Simons y Christopher F. Chabris, de la Universidad Harvard, proyectaron esta película a los probandos en 1999, se sorprendieron mucho: uno de cada dos no había visto al monstruo peludo la primera vez. ¿Cómo era posible? Quizá los participantes se habían concentrado tanto en los jugadores blancos que habían extinguido los objetos oscuros en movimiento. Cuando se pidió a los probandos que siguieran los pases del equipo vestido de negro, 8 de cada 10 reconocieron al gorila.

Como neuroinvestigadores de la cognición deseamos averiguar qué se oculta detrás de estos fenómenos: ¿Qué ocurre en nuestro cerebro cuando nos concentramos voluntariamente en algo? ¿Hay alguna instancia en nuestra cabeza que decida qué información debe dirigirse a la cons-



TODAS A UNA
Existe un aspecto importante en los procesos de atención, a saber, la posibilidad de sincronizar la actividad de las diferentes neuronas.

ciencia y qué otra, no? ¿Cómo influyen nuestras intenciones, necesidades y expectativas en lo que percibimos?

Wundt, Helmholtz y James

La psicología se ocupó desde el principio en averiguar la influencia que los procesos de la atención ejercen sobre la percepción. Ya en 1890, el filósofo y psicólogo norteamericano William James (1842-1910) analizó en su conocida obra *Principios de Psicología* muchos rasgos esenciales de la atención. Se basaba en los estudios de otros científicos, como por ejemplo Wilhelm Wundt (1832-1920) o el fisiólogo berlinés Hermann von Helmholtz.

La capacidad de la consciencia está muy limitada, concluyó James, por lo que no podemos «prestar atención simultánea a todo». La atención representa, más bien, un mecanismo de selección que concentra la consciencia en determinados estímulos para procesarlos de manera eficaz. Además, este investigador separó diversas variantes de la atención. La atención se dispara «sola» ante un olor penetrante, una sirena de la policía o una mujer que se pasee, con un vestido de noche color rojo intenso, en medio de hombres vestidos de gris o de negro; todos estos estímulos despiertan nuestra atención sin ningún esfuerzo. Por otro lado, también podemos regular la atención de una manera activa y voluntaria, por ejemplo, al espiar la conversación de la mesa de al lado en una fiesta ruidosa.

William James estableció asimismo estos dos tipos de atención a los que denominó *ascendente* y *descendente*. Según el contexto, estos dos conceptos tienen un uso muy diferente. La definición más habitual hace referencia a la secuencia jerárquica de los procesos neuronales: en un proceso ascendente los estímulos llegan de forma automática a nuestra consciencia debido a su espectacularidad. En un proceso descendente el proceso inicial tiene lugar en los centros superiores del cerebro que nos impulsan a prestar atención activa a un estímulo determinado.

Los trabajos de William James y Hermann von Helmholtz a comienzos del siglo XX propiciaron multitud de estudios psicológicos, pero la investigación neurocientífica del tema se inició mucho más tarde: en 1985, el grupo de trabajo de Robert Desimone, del norteamericano Instituto Nacional de Salud Mental en Bethesda, observó por primera vez cómo la actividad de algunas neuronas de la corteza visual de los macacos de la India se modificaba según la atención. Estos experimentos resultan muy laboriosos porque no es necesario narcotizar a los animales sino que deben participar activamente en el experimento. Por suerte, el cerebro no es sensible al dolor, por lo que los monos no sienten las sondas implantadas.

Monos atentos

Robert Desimone y su colaborador Jeff Moran descubrieron que algunas neuronas del área V4 de la corteza visual —región esencial para la percepción de los colores— descargan con más rapidez si el animal de experimentación se concentra en una barra coloreada. En cambio, estas mismas neuronas se activan bastante menos si se presentan las barras a los monos pero estos no les prestan atención.

Los datos de Desimone resultaron trascendentes pues demuestran que un proceso mental, como la regulación activa de la atención, se puede fijar en unas cuantas neuronas. A continuación, los estudios de la atención experimentaron un impulso enorme. Así, otros investigadores demos-

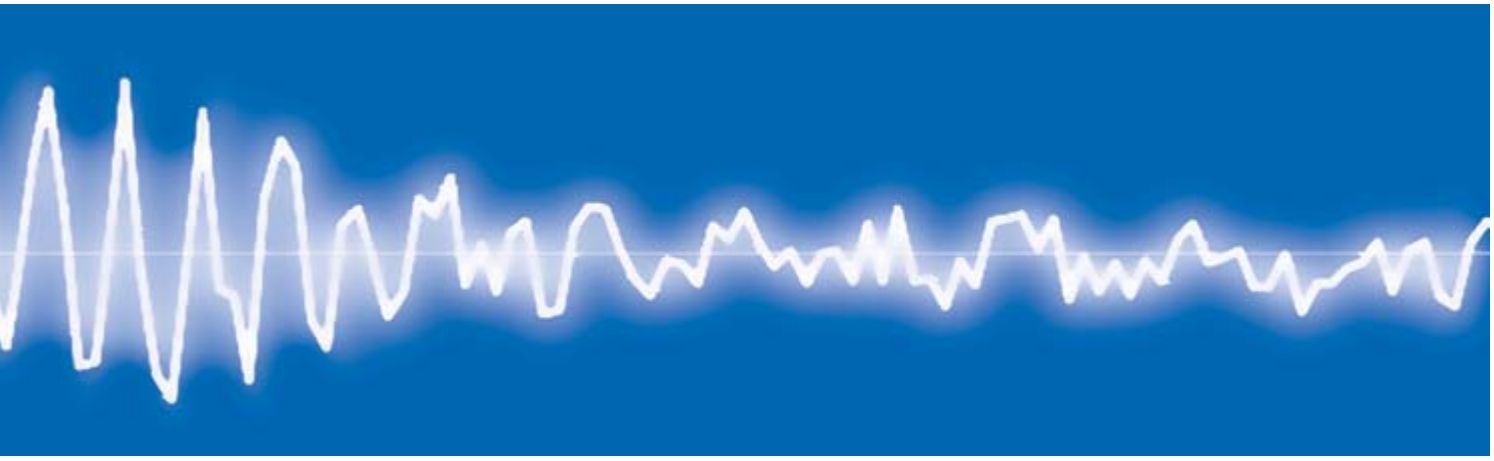
EN SÍNTESIS

Fundamentos neuronales de la atención

1 Cuando dirigimos nuestra atención sobre algo, se sincroniza la actividad de las neuronas que se ocupan de ese objeto. Al parecer, este es un requisito previo para que la información llegue a la consciencia.

2 La atención activa mejora la sincronización: si estamos atentos a la aparición de un objeto, entonces sincronizamos las neuronas correspondientes con antelación y propiciamos la transmisión de los datos.

3 Todo indica que el cerebro se responsabiliza de una «anticipación» neuronal constante, que no solo depende de los estímulos externos sino también de la dinámica cerebral interna. Por eso, nuestras intenciones, expectativas o estado de ánimo influyen en el modo en que percibimos y vivimos nuestro entorno.



traron más tarde que la atención activa no solo se refleja en las etapas de procesamiento superior del sistema visual, como el área V4, sino que sus efectos alcanzan los niveles jerárquicos inferiores del procesamiento del estímulo cortical.

Descarga sincrónica cerebral

Todos estos estudios asocian la atención solo a un incremento de la tasa de descarga neuronal. Los hallazgos neurobiológicos más recientes se dirigen en una dirección totalmente opuesta: existe otro aspecto importante en los procesos de atención, a saber, la posibilidad de sincronizar la actividad —o, de manera más precisa, los tiempos de los potenciales de acción— de las diferentes neuronas. Muchos neuroinvestigadores suponen, desde hace ya algunos años, que aquí reside la solución al mayor problema de la investigación de la consciencia, el llamado problema de asociación.

Supongamos que aparece de repente sobre la mesa un saltamontes. Antes de que el animal tome una consciencia tridimensional, deben activarse regiones del cerebro separadas entre sí. Una procesa el color, otra el tamaño, la tercera la profundidad espacial y así sucesivamente. ¿Cómo une el cerebro todas estas características distintas en una sola imagen, la del saltamontes verde?

Hace más de 20 años que el neuroinformático de Bochum Christoph von der Malsburg propuso una solución al problema de la asociación. La sincronización exacta de las actividades de distintas neuronas podría servir para agrupar estas asociaciones (*neuronal assemblies*) que colaboran con tanta eficacia. Los impulsos eléctricos de neuronas de la misma asociación funcional estarían, según su hipótesis, sincronizados con una exactitud asombrosa, en cuestión de milésimas de segundos. Todas las neuronas, que se ocupan de distintos aspectos de la percepción del mismo objeto, pueden vibrar con la misma cadencia. La propiedad común de las características se manifiesta, pues, con un ritmo conjunto.

Muchísimos grupos de trabajo, entre otros el de Wolf Singer, del Instituto Max Planck de Investigación Cerebral de Frankfurt, han demostrado en los últimos años que este «ballet neuronal» de Malsburg existe. Andreas Engel, Peter König y Wolf Singer realizaron, a finales de los años ochenta, un experimento muy revelador. Se presentó un patrón diferente de barras a un gato. Cuando se ofrece al animal un único objeto como estímulo, la sincronización entre las neuronas del sistema visual, analizadoras de las características del objeto, es muy intensa. Sin embargo, este ritmo común se rompe si se presentan dos objetos distintos. La sincronización tiene lugar con oscilaciones rápidas del potencial con una frecuencia característica, entre 30 y 100 hertz, franja que los investigadores del cerebro denominan «banda gamma».

A comienzos de los años noventa, poco después de que se hubiera estudiado mejor la descarga sincrónica neuronal, el premio Nobel de medicina Francis Crick (1926-2004) y el neuroinformático californiano Christof Koch ampliaron la hipótesis de Malsburg. Solo las señales del conjunto neuronal especialmente bien coordinado tenían la fuerza de penetración suficiente para alcanzar la consciencia; este era el postulado de los dos investigadores. Hace 15 años, estas afirmaciones parecían una provocación porque no existía ningún dato empírico directo que las probara.

Entre tanto, diversos experimentos confirman la hipótesis de Crick-Koch. Pascal Fries, del Centro Donders de la ciudad holandesa de Nimega, y Wolf Singer, Andreas Engel y otros colaboradores del Instituto Max Planck de Frankfurt realizaron algunos experimentos entre 1995 y 1998. Utilizaron para ello un paradigma experimental con el que se puede analizar la competencia binocular: si se ofrecen dos imágenes muy distintas al ojo izquierdo y al derecho a través de unas gafas especiales, no es posible fusionarlas con una percepción única. Esta situación dual la resuelve el cerebro tratando preferentemente la información de uno de los ojos y suprimiendo la del otro. Por eso, los probandos solo reconocen una de las imágenes. En primer lugar, se representa una de las imágenes y, unos segundos más tarde, la otra. Esta «oscilación» regular de la percepción ocurre sin que se modifiquen los estímulos externos.

Competencia binocular

¿Cómo se refleja la competencia binocular en el plano neuronal? Nosotros comparamos dos grupos de neuronas de la corteza visual de un gato: uno de ellos se ocupa de los rasgos de la imagen izquierda y el otro, de los de la derecha. Según la conducta del animal, podíamos interpretar qué imagen estaba percibiendo en ese momento. Como se comprobó, la sincronización neuronal en el lado de la «imagen ganadora» era siempre mayor que

EFECTO ASOMBROSO

Pídale a un amigo, antes de ver el vídeo, que cuente los pases que se dan los jugadores vestidos de blanco. ¡Es muy probable que ni siquiera se dé cuenta del mono!

Vídeo en: youtu.be/nJmHXMhgxFg

CORTESÍA DE DANIEL SIMONS, DE SIMONS, CHABRIS EN *PERCEPTION*, VOL 28, PAGS. 1059-1074, 1999

Instantáneas de la consciencia

Hermann von Helmholtz (1821-1894) realizó un descubrimiento interesante a través de un experimento sencillo, pero eficaz: pegó en la pared de su laboratorio una pantalla con letras. Si se acercaba, la mayoría de las letras se quedaba en la periferia de su campo visual. Luego, oscurecía la habitación, regresaba a su posición e iluminaba la pared durante fracciones de segundo con las chispas eléctricas de una lámpara de arco voltaico.

Fascinado, Helmholtz comprobó que, sin despegar los ojos del centro, marcado con una cruz, podía reconocer los símbolos de una determinada parte de la pantalla si poco antes de apagar la luz dirigía su atención a ellos. No así el resto de las letras de la pantalla. Lo que Helmholtz descubrió, gracias a ese experimento, fue la selectividad espacial de la atención. Hoy sabemos ya que estas aplicaciones «ocultas» de la atención —no reconocibles para un observador externo— se dan también en la audición y el tacto.

Las observaciones de Helmholtz inspiraron a investigadores posteriores, quienes compararon la atención con un «proyector psíquico» que ilumina los estímulos —como el cono luminoso de una linterna— y los hace conscientes. Con esta metáfora se asocia tradicionalmente la idea de que el área iluminada por el «proyector» tiene que relacionarse con el espacio y, por consiguiente, solo debe existir un proyector único e indivisible, dada la capacidad limitada de nuestro sistema de atención. Por este motivo, jamás podremos contemplar simultáneamente, en nuestro campo visual, objetos situados a una distancia diferente, sino de manera sucesiva.

Esta teoría era admitida hasta hace muy poco tiempo. Sin embargo, los datos más recientes de la investigación revelan que no siempre sucede así. Los experimentos de doble tarea, como los llevados a cabo en 2002 por FeiDei Li y Ruffin VanRullen, del Instituto de Tecnología de California, lo confirman. En los ensayos en cuestión, los voluntarios debían resolver tareas de percepción con formas geométricas que se fundían en el centro de una pantalla. Al mismo tiempo, se les solicitó que indicaran si se veía algún animal en las fotografías naturales, que aparecían brevemente en la periferia de la pantalla; para asombro de los investigadores, los probandos resolvieron la tarea.

Los experimentos del grupo dirigido por Matthias Müller, de la Universidad de Leipzig, efectuados en el año 2003, demuestran también que la atención visual se puede dirigir simultáneamente y sin problemas a dos objetos diferentes. Los investigadores presentaron a sus probandos símbolos geométricos en cuatro lugares diferentes de una pantalla. Los participantes debían saber si aparecía simultáneamente un «8» en dos de las posiciones indicadas. Para la mayoría de los probandos no supuso ningún problema este ejercicio, aunque los símbolos solo aparecieran durante un cuarto de segundo. Por eso, no es muy probable que las personas dirijan su foco de atención, en un espacio tan exiguo, primero a una posición y luego a la otra.

El registro de las corrientes cerebrales con electroencefalografía puso, asimismo, de manifiesto que la elaboración atenta de los estímulos presentados en las posiciones escogidas se desarrollaba de manera simultánea. En el futuro no debería hablarse ya de la atención como un «proyector oscilante», sino entendida como una combinación de instantáneas con las que nuestro cerebro toma consciencia de todo lo importante.

¿LINTERNA EN LA CABEZA?
Hermann von Helmholtz ofreció, ya en sus experimentos, un modelo clásico de la atención: según este modelo, la atención se asemeja a un proyector que ilumina en la consciencia los estímulos contemplados. Sabemos ahora que podemos dirigir simultáneamente nuestra atención a sitios diferentes sin ningún problema.

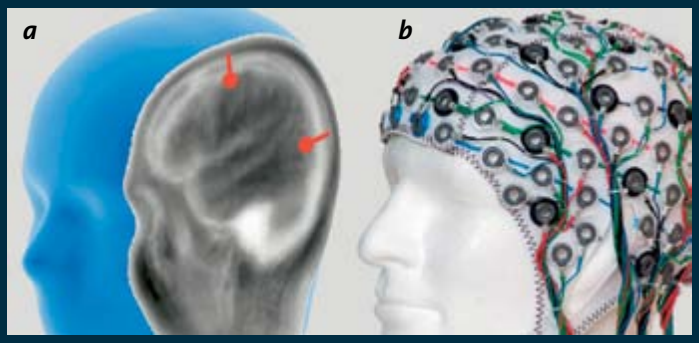
MEGANIM, SEGÚN GAZZANIGA, IVRY, MANGUN: *COGNITIVE NEUROSCIENCE*, THE BIOLOGY OF THE MIND, NORTON & CO., 2002

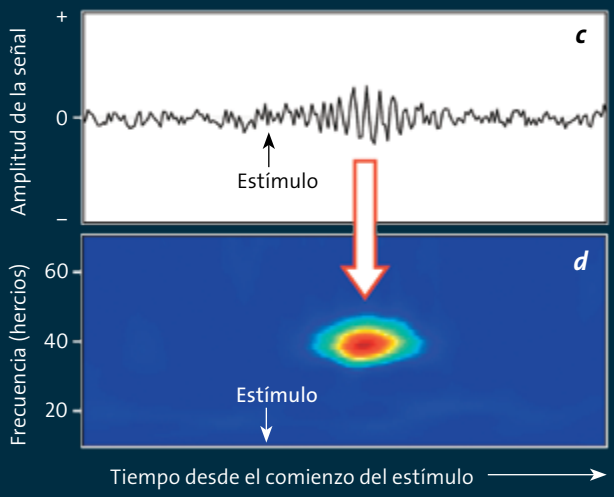
en el de la «perdedora». Por lo que se refiere a la tasa de descarga, los dos equipos de neuronas no se diferenciaban entre sí. Estos resultados demuestran que la intensidad de la sincronización neuronal influye decisivamente en el procesamiento de las señales que entran en el cerebro y, en consecuencia, en la percepción consciente.

Pascal Fries demostró hace algunos años que la regulación activa de la atención también influye en la sincronización gamma. Este investigador trabajó en el laboratorio de Robert Desimone con monos a los que se les había adiestrado para dirigir su atención sobre un lugar concreto de la pantalla al recibir la señal; poco después, se fundía el es-

Neuronas con descarga sincronizada

Las regiones activas del cerebro emiten señales eléctricas que se pueden registrar con ayuda de electrodos implantados en el cuero cabelludo (*b*). Si se realizan estas mediciones con muchos electrodos, es posible reconstruir, a través de procedimientos matemáticos, el lugar donde se originan las señales correspondientes (*a*). Los estímulos sensoriales dan respuestas oscilatorias en el encefalograma (*c*) que resultan de la actividad sincrónica de muchas neuronas. Se puede estudiar el reparto de frecuencias de las señales medidas en cada electrodo y la modificación de este reparto con el tiempo, tras la aparición del estímulo. Los colores intensos aumentan la actividad en la zona correspondiente de tiempo-frecuencia (*d*).





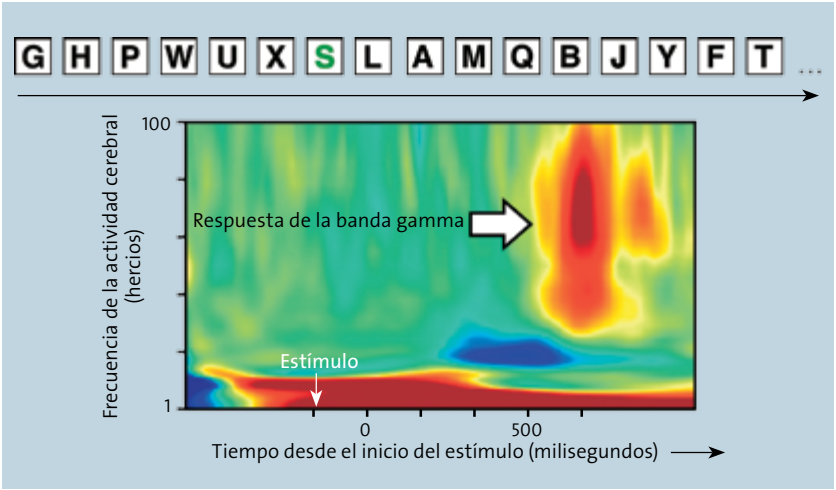
CORTESIA DE LOS AUTORES

LETRA A LETRA

La atención voluntaria se acompaña de ondas muy rápidas en el electroencefalograma. Si se pide al probando que cuente las letras verdes que se presentan en una secuencia de letras negras, los estímulos contemplados desencadenan una actividad de alta frecuencia en la región comprendida entre 30 y 100 hertz, la denominada banda gamma.

tímulo deseado. Si el estímulo aparecía en el lugar esperado, las oscilaciones gamma eran mucho más acusadas. En cambio, la sincronización se debilitaba en cuanto los animales de experimentación ponían su atención en otros estímulos.

Estas mediciones con electrodos implantados solo se pueden practicar entre seres humanos durante la cirugía cerebral. Por eso, para medir la actividad gamma solemos basarnos en la electroencefalografía (EEG). Hace poco realizamos un experimento de atención en el que ofrecimos a los probandos una secuencia rápida de letras que aparecían durante una décima de segundo en una pantalla. Casi todas ellas eran oscuras, pero de vez en cuando surgían letras verdes que los probandos debían contar en silencio. Tras analizar las señales EEG registradas al mismo tiempo, se comprobó que solo el procesamiento de las letras verdes se asociaba a un incremento en la actividad de alta frecuencia en la región gamma.



CORTESÍA DE LOS AUTORES

Neuronas expectantes

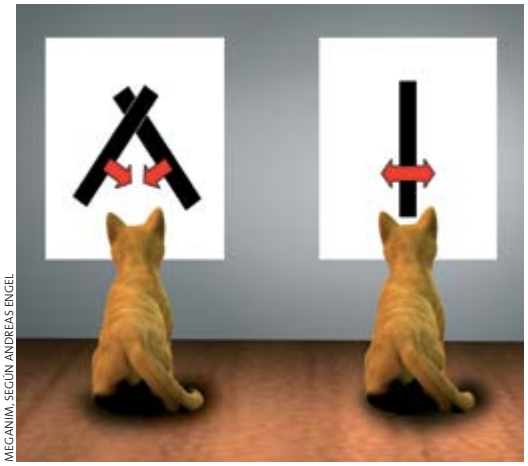
El efecto de la espera se refleja muy bien en un experimento con estímulos acústicos. Al escuchar una serie de tonos, prácticamente iguales, los probandos debían prestar atención a aquellos de diferente intensidad. Los estímulos esperados potenciaron la actividad gamma de alta frecuencia del cerebro: los ruidos inesperados y altos, que atraen automáticamente la atención, carecieron de este efecto.

La sincronización rítmica y reforzada de la banda gamma constituye, al parecer, un buen indicador —con independencia del sistema sensorial que se evalúe— de la atención activa: cuando dirigimos activamente la atención a un estímulo, no solo varía la tasa de descarga de cada neurona sino que mejora también la sincronización entre todas las neuronas que participan en la codificación de este estímulo, como una orquesta sinfónica que tras afinar cada instrumento, empieza a tocar al unísono.

¿De qué manera pueden nuestras intenciones y necesidades modificar la atención? Gracias a la resonancia magnética funcional (RMf) podemos localizar las regiones del cerebro que deciden la percepción consciente de un estímulo. Para ello necesitamos un paradigma de experimento en el que se puedan comparar dos estados: en el primero se dirige la atención a la percepción consciente del estímulo, y en el segundo, ese mismo estímulo no llega a la consciencia.

Nuestro grupo se sirvió del fenómeno de percepción de las lagunas atencionales (parpadeo de la atención). Para el experimento volvimos a presentar una secuencia de letras a los probandos en una sala de resonancia magnética. Esta vez solo aparecía una letra verde entre dos letras negras que cambiaban rápidamente; el probando debía indicar, al final de la prueba, si se trataba de una vocal. Al mismo tiempo, durante el experimento, el probando debía prestar atención a la aparición de una «X» negra que se presentaba en distintos tiempos después del primer objetivo verde.

La atención de los probandos durante el experimento reveló claras lagunas: si la «X» aparecía muy poco después de la letra verde —un tercio de segundo— no era percibida en absoluto por la mitad de los probandos. Si se prolongaba el tiempo después del primer estímulo, se elevaba de nuevo la tasa de aciertos.



MEGANIM, SEGÚN ANDREAS ENGEL

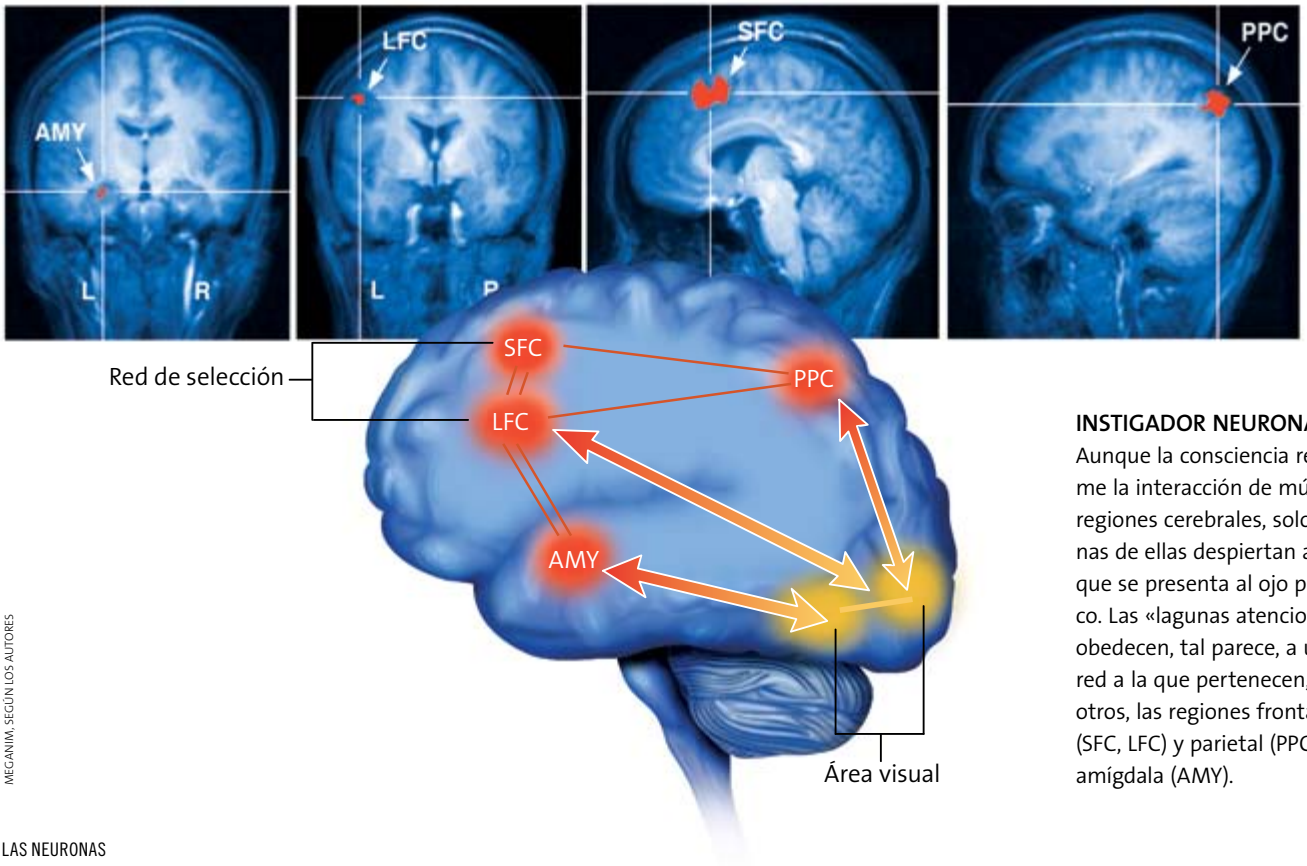
GATOS CON PROBLEMAS DE ASOCIACIÓN

El animal de experimentación percibe, a la izquierda, dos barras que se mueven por la imagen en distintas dirección (*flechas*). Un grupo de neuronas direccionales de la corteza visual responde al movimiento de la primera barra y otro, al de la segunda. Las dos poblaciones neuronales descargan de forma independiente. Cuando se contempla la barra vertical, en la imagen de la derecha, que se desplaza a la izquierda o a la derecha, los dos grupos de neuronas sincronizan su actividad.

Letreros mal colocados

Traducido a la vida cotidiana, esto significa, por ejemplo, que las señales de tráfico colocadas una detrás de otra se pasan más fácilmente por alto. Si una persona conduce a 100 kilómetros por hora y se coloca un segundo letrero a unos 10 metros de otro cartel importante, este segundo incide en la laguna de atención. Probablemente, sería mejor colocar los dos letreros juntos.

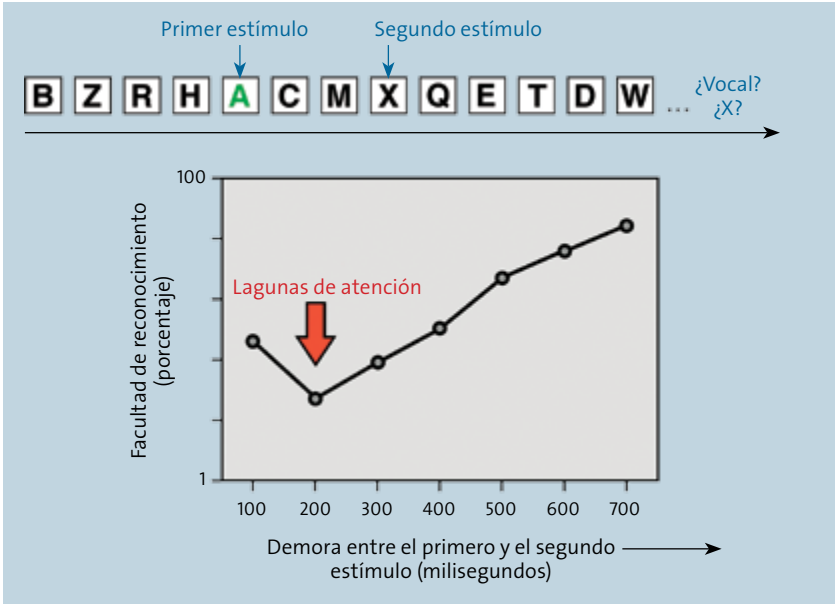
Al final del experimento comparamos los resultados de la RMf de la siguiente manera: confronta-



MEGANIM, SEGÚN LOS AUTORES

INSTIGADOR NEURONAL

Aunque la consciencia reclame la interacción de múltiples regiones cerebrales, solo algunas de ellas despiertan ante lo que se presenta al ojo psíquico. Las «lagunas atencionales» obedecen, tal parece, a una red a la que pertenecen, entre otros, las regiones frontal (SFC, LFC) y parietal (PPC) y la amígdala (AMY).



CORTESÍA DE LOS AUTORES

PARPADEO PSÍQUICO

Si se pide a los voluntarios de un experimento que resuelvan dos tareas que se suceden en muy poco tiempo, su atención se ve sometida a una dura prueba. Si el segundo estímulo se presenta de 200 a 300 milisegundos después del primero, las facultades para su reconocimiento se derrumban. Solo cuando se dilata el tiempo entre estímulos, se reconocen con mayor precisión.

mos a los probandos que habían percibido la «X» con aquellos a quienes se les había presentado la «X» pero no la habían reconocido. Curiosamente, se observaron claras diferencias de actividad en muy pocas regiones cerebrales, entre ellas en dos regiones del lóbulo frontal superior y lateral (corteza frontal) y en una región del lóbulo parietal superior (corteza parietal). Su participación en la regulación atencional se conoce desde hace tiempo: así, algunos pacientes, que han sufrido un ictus en determinadas regiones del lóbulo temporal, no pueden dirigir su atención a determinadas partes del campo visual, porque tampoco las perciben de modo consciente. Sin embargo, nos sorprendió la diferencia hallada en el sistema límbico, en concreto en el núcleo amigdalino (amígdala), que interviene normalmente en las reacciones emocionales. Al parecer, el control de la atención y la elección de las señales, que impulsan el estímulo hasta la consciencia, depende también del estado de nuestro sistema emocional.

Los experimentos descritos resuelven otra pieza del rompecabezas en la búsqueda de las bases de la consciencia: la oscilación gamma, estrechamente asociada a la percepción consciente, no solo depende de los estímulos externos, sino también de la dinámica interna flexible del cerebro. Creemos que existe una anticipación neuronal continua y activa de los posibles estímulos. En verdad, Pascal Fries y otros investigadores midieron efectos de sincronización en las regiones visuales antes de que se presentara el estímulo esperado por los animales. Al parecer, ciertas regiones cerebrales, como la corteza frontal o el sistema límbico, influyen en la sincronización de las regiones sensoriales.

Todos los estímulos que llegan al cerebro ponen en marcha patrones de acoplamiento temporales. Si estos se ajustan a las expectativas, se potencian las señales correspondientes a través de un efecto de resonancia y se retransmiten. Si frustran la expectativa, se extingue el mensaje neuronal transmitido.

Aplicado al experimento del gorila, esto quiere decir que los probandos esperan cualquier cosa menos la presencia de un hombre disfrazado de mono. Además, sus cerebros se habían concentrado en los jugadores blancos. Toda la información sobre los monos, que llegaba a su retina, contradecía la expectativa neuronal y era extinguida sin miramientos.

La sincronización neuronal aporta, en principio, «orden» al mundo psíquico. En la realidad, los defectos cognitivos y la incoherencia del pensamiento de los pacientes esquizofrénicos se relaciona con anomalías en los acoplamientos de la banda gamma. Sin embargo, el cerebro sano no es ni mucho menos un receptor pasivo de noticias del medio, sino un sistema activo que se autorregula a través de una dinámica interna compleja. Nuestra experiencia, nuestras intenciones, nuestras expectativas y nuestras necesidades modifican esta dinámica y determinan la manera en que percibimos y vivimos nuestro medio.

Dicho de una manera exagerada, el «yo» contempla sobre todo sus propias circunstancias. Y una de las estrategias más importantes consiste en seleccionar de manera muy precisa a quién se le concede acceso a la consciencia.

Para saber más

Gorillas in Our Midst: Sustained Inattentional Blindness for Dynamic Events. D. J. Simons y C. F. Chabris en *Perception*, vol. 28, págs. 1059-1074, 1999.

Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing. A. K. Engel, P. Fries y W. Singer en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, págs. 704-716, 2001.

Temporal Binding and the Neural Correlates of Sensory Awareness. A. K. Engel y W. Singer en *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 5, págs. 16-25, 2001.

Invasive Recordings from the Human Brain: Clinical Insights and Beyond. A. K. Engel et al. en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, págs. 35-47, 2005.

Neural Correlates of Conscious Perception in the Attentional Blink. C. Kranczioch y S. Debener et al. en *Neuroimage*, vol. 24, págs. 704-714, 2005.

Andreas K. Engel *es director del Instituto de Neurofisiología y Fisiopatología de la Clínica Universitaria de Hamburgo-Eppendorf.* ***Stefan Debener*** *trabaja en el Instituto MRC de Investigación de la Audición en Southampton.* ***Cornelia Kranczioch*** *es neuropsicóloga clínica del Centro sajón de Epilepsia de Radeberg.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 20

Nódulos de Ranvier

La vaina de mielina que envuelve las prolongaciones de las neuronas presenta a intervalos regulares un estrangulamiento, el nódulo de Ranvier, cuya estructura celular y organización molecular empezamos a conocer

JEAN-ANTOINE GIRAULT

La extraordinaria capacidad de tratamiento de información del tejido nervioso descansa, ante todo, en las propiedades de las principales células que lo integran, las neuronas. Compete a estas producir y conducir potenciales de acción, es decir, señales eléctricas. Las neuronas disponen de numerosas prolongaciones: dendritas, que reciben la información procedente de otras neuronas a través de las sinapsis, y un axón, que transmite a otras células esta información. Los axones pueden alcanzar gran longitud.

El potencial de acción se genera, por lo general, en el soma celular de una neurona. Se propaga a lo largo del axón, que es casi siempre único, pero del que pueden nacer ramificaciones. A veces, las terminaciones de un axón se encuentran muy próximas al soma celular del cual depende; otras neuronas, sin embargo, presentan axones muy largos, que las vinculan con dianas muy distantes del soma.

Al segundo caso pertenecen ciertas células nerviosas motoras cuyo soma celular está situado en la médula espinal y cuyas terminaciones se hallan en los músculos de las extremidades, o llegan hasta las manos o los pies. En el ser humano, la longitud de tales axones pasa de un metro (pudiendo ser de varios metros en los grandes mamíferos), mientras que los somas celulares de mayor tamaño no alcanzan una décima de milímetro. ¿De qué modo logra la naturaleza garantizar la propagación rápida y eficaz de los potenciales de acción a tales distancias mediante «cables» —los axones— cuyo diámetro es del orden de la centésima de milímetro?

Vaina de mielina

Las neuronas interactúan estrechamente con las otras células del sistema nervioso, las células gliales. Así las llamó el neuropatólogo berlinés Rudolf Virchow (1821-1902), quien las comparaba a un pegamento que cohesionaba a las neuronas.

En los vertebrados, la función más notoria de las células gliales es la de formar la vaina de mielina que envuelve los axones, la cual desempeña un papel esencial en la propagación de los potenciales de acción. En los nervios periféricos tal funda aislante está constituida por las células de Schwann, mientras que en el sistema nervioso central está compuesta por los oligodendrocitos. La vaina mielínica se encuentra interrumpida a intervalos regulares por unos estrangulamientos anulares, que fueron descritos por un histólogo francés, Louis-Antoine Ranvier (1835-1922), discípulo de Claude Bernard; en su honor se llamaron nódulos de Ranvier.

Es conocido el papel esencial que desempeñan los nódulos de Ranvier en la propagación del potencial de acción en las fibras mielinizadas. Se están descubriendo ahora las configuraciones celulares y moleculares que garantizan el aislamiento eléctrico a su nivel. Tras haber recordado cómo se propaga un potencial de acción, examinaremos la disposición de las células mielinizantes entre dos segmentos de mielina, así como las interacciones de estas y del axón que se encargan de aislar.

Canales iónicos

Para comprender la función de la vaina de mielina veamos cómo se propaga un potencial de acción en una fibra sin mielinizar. Las neuronas, al igual

EN SÍNTESIS

Espacios de contacto claves

1 Los nódulos de Ranvier interrumpen la vaina de la mielina a intervalos regulares. El potencial de acción va saltando de un nódulo a otro, de manera que la transmisión de los impulsos nerviosos resulta más rápida.

2 La mielina desempeña, entre otras funciones, una labor de sostén y protección de los axones. En las enfermedades desmielinizantes, los nódulos de Ranvier son los primeros afectados.

3 En los contactos entre las células de la glia mielinizantes y los axones se hallan diversas proteínas, las cuales actúan a modo de andamiajes moleculares.

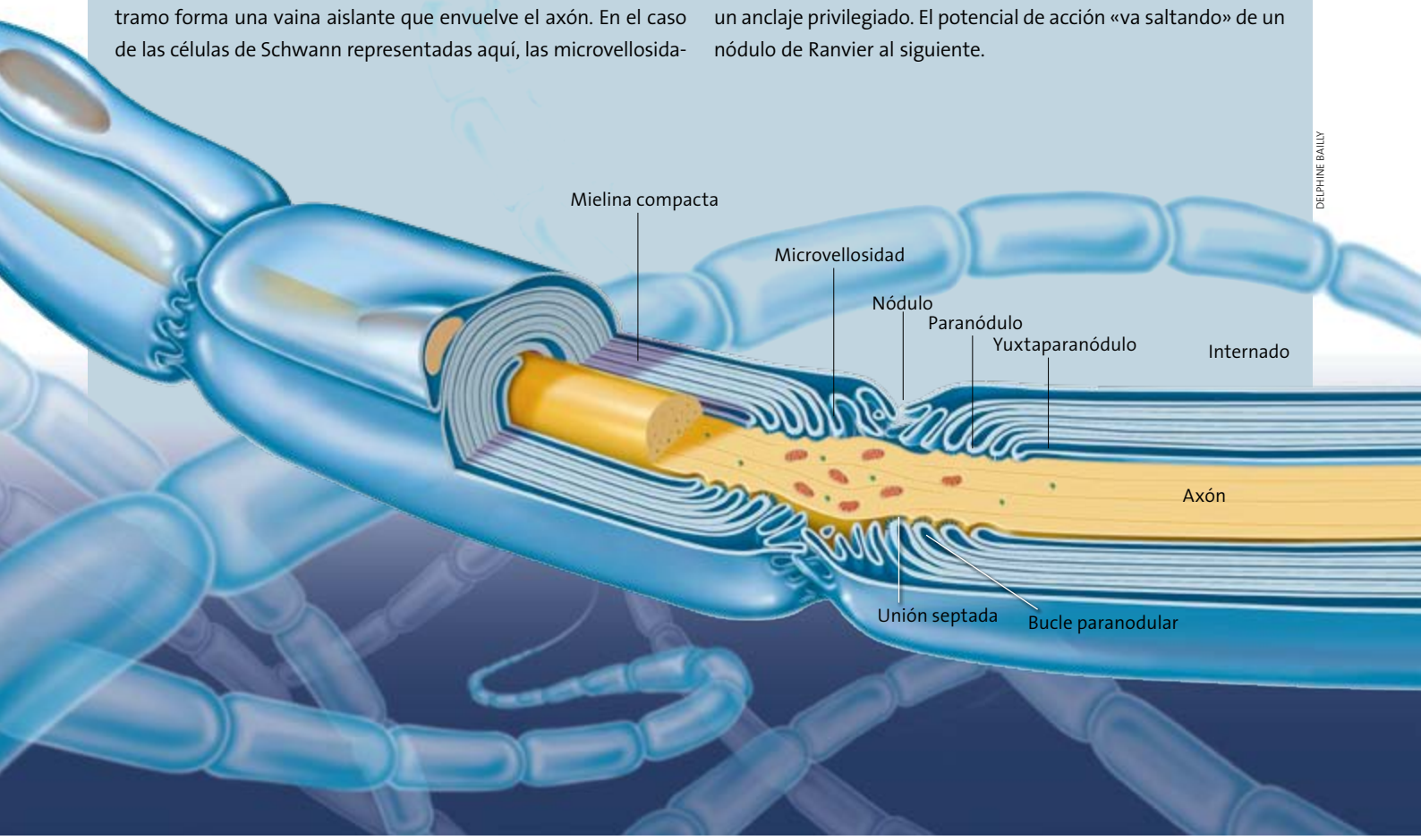
que todas las células, son portadoras de una pequeña carga eléctrica respecto al medio que las rodea, debido a que los iones de sodio (Na^+), potasio (K^+) o cloruro (Cl^-) están repartidos de forma desigual a uno y otro lado de la membrana celular. Tal asimetría es consecuencia de la existencia de bombas, proteínas que se encargan de introducir en las células iones potasio y expulsar de ellas iones sodio (hay una gran concentración de iones potasio en el interior de las células).

Considerado el fenómeno en su conjunto, se respeta la neutralidad eléctrica, lo mismo en el interior que en el exterior de las células. Si la membrana fuese impermeable a los iones sodio y potasio, no habría diferencia de potencial entre el interior y el exterior de las células. Ahora bien, puesto que la membrana sí es, aunque muy ligeramente, permeable para los iones potasio, estos tienden a salir de las células. Tales iones tienen carga positiva; su salida comporta una polarización negativa del interior de las células con respecto a su exterior. Esta diferencia de potencial frena la salida de iones potasio; no tarda en obtenerse un equilibrio, el cual se alcanza para un potencial intracelular de reposo que es negativo, y está comprendido entre –60 y –70 milivoltios en el caso de las neuronas.

La apertura de canales de sodio rompe el equilibrio y genera un potencial de acción. Ciertas proteínas de la membrana neuronal abren poros en ella y permiten el tránsito selectivo de iones sodio. Por ser la concentración de iones sodio en el exterior de las células diez veces mayor que en su interior, estos invaden masivamente la neurona,

Una interrupción regular ventajosa

Los nódulos de Ranvier corresponden a la articulación de dos tramos de vaina de mielina, modelados, en el sistema nervioso periférico, por sendas células de Schwann, o, en el sistema nervioso central, por dos prolongaciones de oligodendrocitos. Cada tramo forma una vaina aislante que envuelve el axón. En el caso de las células de Schwann representadas aquí, las microvellosidades, ubicadas en la extremidad lateral de los arrollamientos, se incurvan hacia el axón. Unos andamiajes moleculares garantizan la adherencia de la célula de Schwann al axón, en especial, en la región de los paranódulos; aquí, uniones de tipo septado definen un anclaje privilegiado. El potencial de acción «va saltando» de un nódulo de Ranvier al siguiente.



DELPHINE BAILLY

hasta que se alcanza el potencial de equilibrio del sodio. (Acontece cuando el interior de la célula adquiere carga positiva con un potencial de unos 50 milivoltios.)

Recordemos que, por convenio, la corriente eléctrica se desplaza en sentido contrario al de los electrones; en este caso, en el mismo sentido que los iones positivos de sodio o de potasio. Tamaña invasión de iones positivos entraña una disminución local del potencial de membrana (despolarización). Es de señalar que la apertura de los canales de sodio se produce de forma espontánea cuando el potencial local de la membrana pasa de –70 a –40 milivoltios. La apertura de los canales de sodio provoca una despolarización local que conlleva la apertura de otros canales de sodio sitos en las proximidades, y así sucesivamente. Esta es la forma en que nace y se propaga el potencial de acción. El fenómeno se contagia por vecindad, sin disminución de amplitud; en cada punto, la apertura de los canales de sodio engendra un potencial de acción del mismo valor.

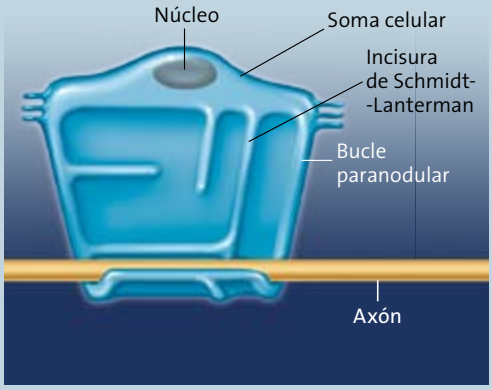
La apertura de los canales de sodio es transitoria, volviendo a cerrarse con la presteza con que se abrieron (se inactivan). Cesa la entrada de corriente y el potencial de acción retorna al valor de reposo. Existe en muchas neuronas un segundo mecanismo que acelera la repolarización: consiste en la apertura de canales de potasio, ligeramente más lenta que la de los canales de sodio, aunque más prolongada. Esta apertura, responsable de una salida de corriente, tiende a devolver el potencial de acción al potencial de reposo.

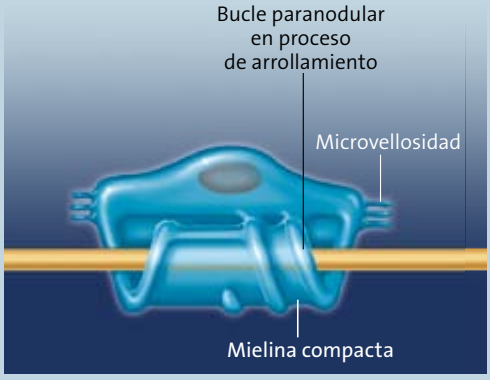
Tras cada potencial de acción existe una fase transitoria (período refractario). Durante esa fase, la neurona no puede ser excitada, pero sí es posible que se abran de nuevo los canales de sodio, fenómeno que es reforzado por la hiperpolarización debida a la apertura de canales de potasio. Este mecanismo explica que la propagación del potencial de acción sea unidireccional: el potencial solo puede desplazarse en la dirección en la que todavía existen canales de sodio «frescos», prestos a abrirse, mientras que «curso arriba», los canales son, transitoriamente, inexcitables.

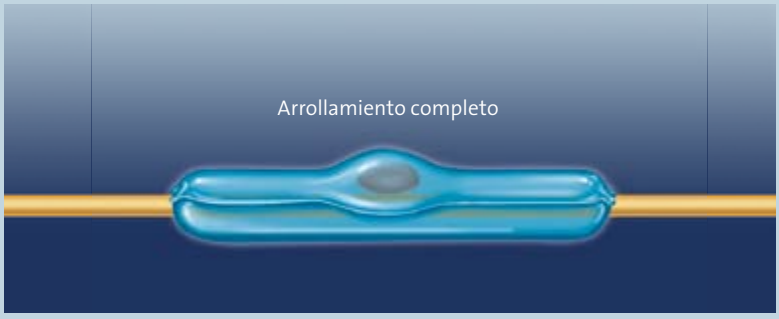
¿De qué depende la velocidad de propagación del potencial de acción en las fibras no mielinizadas? Las leyes de la física demuestran que el factor esencial es el diámetro del axón. Cuanto mayor sea este, tanto más importantes serán las corrientes locales generadas por el potencial de acción y mayor la medida en que implican la apertura de canales de sodio alejados, con aumento de la velocidad de propagación del potencial de acción. Vemos así que los axones de los grandes invertebrados marinos, como el calamar, llegan a tener un milímetro de diámetro. Tal aumento de tamaño, necesario para la propagación rápida de los potenciales de acción en los axones no mielinizados, presenta inconvenientes obvios:

Células que se enrollan

Las células de Schwann se encuentran arrolladas alrededor del axón de las neuronas del sistema nervioso periférico, a la manera de hojuelas de repostería. Hemos representado una célula de Schwann parcial o completamente desenrollada (una acción imposible en la realidad). Las caras inferior y superior de la célula se hallan adheridas entre sí a lo largo de la mayor parte de sus superficies, formando la mielina compacta, salvo en las zonas donde subsiste el citoplasma, aquí mostradas como prominencias o abombamientos. En la realidad, estos abombamientos forman canales (o tubos) por donde circulan moléculas del soma celular externo hasta la región situada a lo largo del axón. En los extremos de la célula que contornean el nódulo de Ranvier, estos abultamientos que contienen citoplasma se arrollan en hélice, formando los bucles paranodulares. Por último, las extremidades laterales de las células de Schwann emiten microvellosidades que cubren el nódulo de Ranvier.





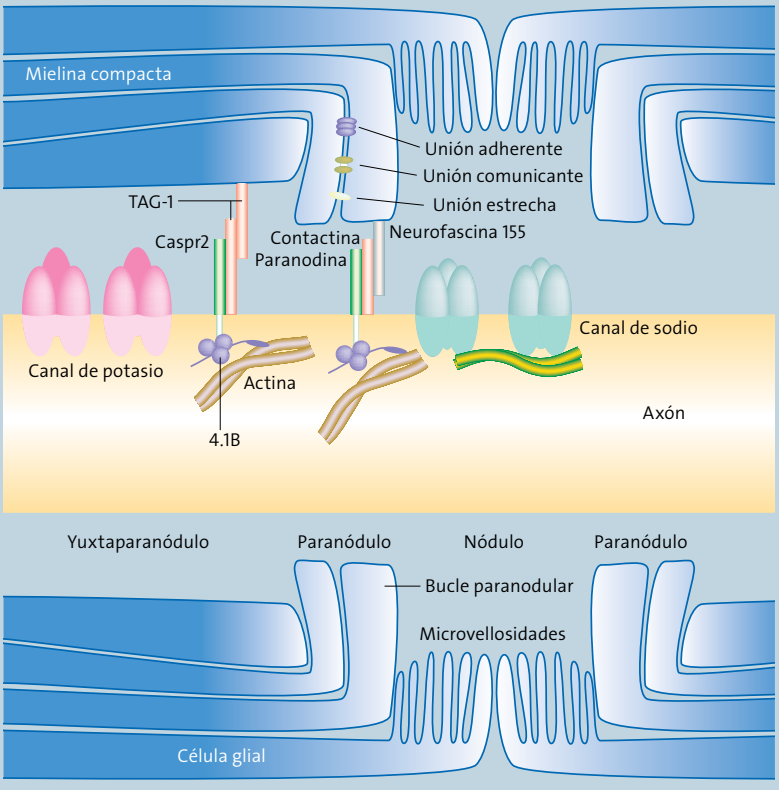


DELPHINE BAILLY

para alcanzar unas prestaciones equivalentes a las alcanzadas merced a la mielina, una médula espinal humana compuesta solo por fibras no mielinizadas debería tener ¡un diámetro de varios decímetros! Fue la mielinización la que trajo consigo, en el curso de la evolución, una solución eficaz para el problema de la conducción rápida de los potenciales de acción, sin incremento excesivo del diámetro de los axones.

Proteínas de anclaje

En los contactos entre células gliales mielinizantes y axones intervienen diversas proteínas que forman andamiajes moleculares. En la región de los paranódulos, la paranodina está anclada en el axón y vinculada a una proteína intraaxonal, la proteína 4.1B, que actúa de puente con la actina. La contactina y la paranodina asociadas en la membrana axonal guardan relación con la neurofascina 155, anclada en la membrana del bucle glial. En la región yuxtaparanodular, el espacio entre la célula glial y el axón es más amplio; las proteínas cambian de identidad. El enlace entre la célula glial y el axón es más laxo. En los yuxtaparanódulos se mantienen los canales de potasio, ya que interactúan con los complejos Caspr2/TAG y, además, porque las proteínas paranodulares impiden su difusión hacia el nódulo. Los canales de sodio, esenciales para la propagación del potencial de acción, se hallan anclados en las regiones nodulares a través de sus interacciones con proteínas del citoesqueleto del axón. Los bucles paranodulares, por último, están ligados unos a otros por uniones muy estrechas y adherentes, así como por uniones comunicantes que permiten el paso de pequeñas moléculas desde un bucle hacia su vecino.



POUR LA SCIENCE

Mielina para velocidades de competición

Los canales de sodio, en lugar de hallarse repartidos de forma homogénea a lo largo de la membrana axonal, como ocurre en las fibras no mielinizadas, están agrupados en los nódulos de Ranvier. Por ello, cuando la membrana axonal de un nódulo de Ranvier queda despolarizada, se abren simultáneamente un gran número de canales de sodio, lo que genera un potencial de acción y corrientes locales de gran intensidad. Como la fibra se halla envuelta en una vaina aislante, no existen fugas eléctricas entre el interior y el exterior del axón; estas corrientes locales se propagan hasta el nódulo vecino, en el cual desencadenan un potencial de acción por apertura de canales de sodio.

El potencial de acción «va saltando» de un nódulo al siguiente. A igual diámetro, la conducción de una fibra mielinizada es de 10 a 100 veces más rápida que la de una fibra no mielinizada, pasando de la velocidad de un caminante (del orden de 1 metro por segundo) a la de un fórmula 1 (del orden de 100 metros por segundo).

Por consiguiente, la vaina de mielina desempeña una función fundamental en la propagación de los potenciales de acción. Esa funda permite, además, ahorrar energía. Las bombas de sodio son grandes consumidoras de energía, y basta un pequeño número para restablecer la concentración de iones de sodio, ya que estos desplazamientos acontecen en unas zonas muy determinadas, los nódulos de Ranvier. (Los canales de sodio se alojan de manera especial en los nódulos de Ranvier.)

La mielina desempeñaría también un papel de sostén y protección de los axones. Son conocidas numerosas enfermedades de origen genético en las que la mutación de una proteína implicada en la formación de la vaina mielínica comporta anomalías funcionales importantes, lo mismo en el sistema nervioso central que en los nervios periféricos. Otras alteraciones que podrían afectar a la mielina son de origen inflamatorio, la esclerosis en placas, por ejemplo.

Axón y células gliales

La formación de la vaina de mielina se basa —lo hemos visto ya— en células de dos tipos, las célu-

las de Schwann en el sistema nervioso periférico (SNP) y los oligodendrocitos en el sistema nervioso central (SNC). Pese a las diferencias entre estos dos tipos de células, la formación de la vaina de mielina (la mielinización) posee en ambos casos muchos puntos comunes.

La mielinización tiene lugar durante el crecimiento del individuo, casi siempre, en el período subsiguiente al nacimiento. La célula mielinizante, al entrar en contacto con el axón, emite una prolongación que va progresivamente aplanándose y arrollándose en torno a dicho cordón. Se desconocen todavía los detalles de este arrollamiento, pero se sabe que las membranas adyacentes a la célula glial se reúnen en capas y que los espacios intracelulares van desapareciendo, dando lugar a una estructura en lamelas: la mielina compacta. Una vez completo el arrollamiento, solo la región que circunda al núcleo conservará un citoplasma como el de cualquier otra célula.

Existe en la célula mielinizante otra pequeña zona, situada en la periferia celular, que no se aplana y conserva su citoplasma. Esta región forma un abombamiento que contiene citoplasma (una especie de conducción tubular) que corre a lo largo del axón y se arrolla en hélice en torno a este en la extremidad lateral de la célula mielinizante. Así pues, cada nódulo de Ranvier se encuentra flanqueado por un abultamiento arrollado de forma regular alrededor del axón, que dibuja, visto en sección longitudinal, bucles paranodulares.

En ciertos lugares de la funda mielínica subsisten otros canales citoplasmáticos (otros «tubos»), sobre todo en el sistema nervioso periférico: se trata de las incisuras o surcos de Schmidt-Lanterman. Los bucles paranodulares y los surcos de Schmidt-Lanterman impiden que el arrollamiento de las células de Schwann o las prolongaciones de los oligodendrocitos los transformen en hojuelas de mielina aplanadas y arrolladas de forma compacta. Estas estructuras proveen a los espacios de membranas no adosadas, formando canales arrollados en hélice alrededor del axón. Con toda probabilidad, los canales en cuestión cumplen una función esencial, pues permiten la circulación de moléculas del citoplasma entre el soma de la célula mielinizante y la región que rodea al axón.

Simultáneamente a estos movimientos de arrollamiento, las células de Schwann o las prolongaciones de los oligodendrocitos se extienden a lo largo del axón. Cada segmento en proceso de mielinización se encuentra inicialmente alejado de sus vecinos; se va desarrollando después hasta unirse a ellos. El axón queda recubierto así por una vaina discontinua, interrumpida por los nódulos de Ranvier.

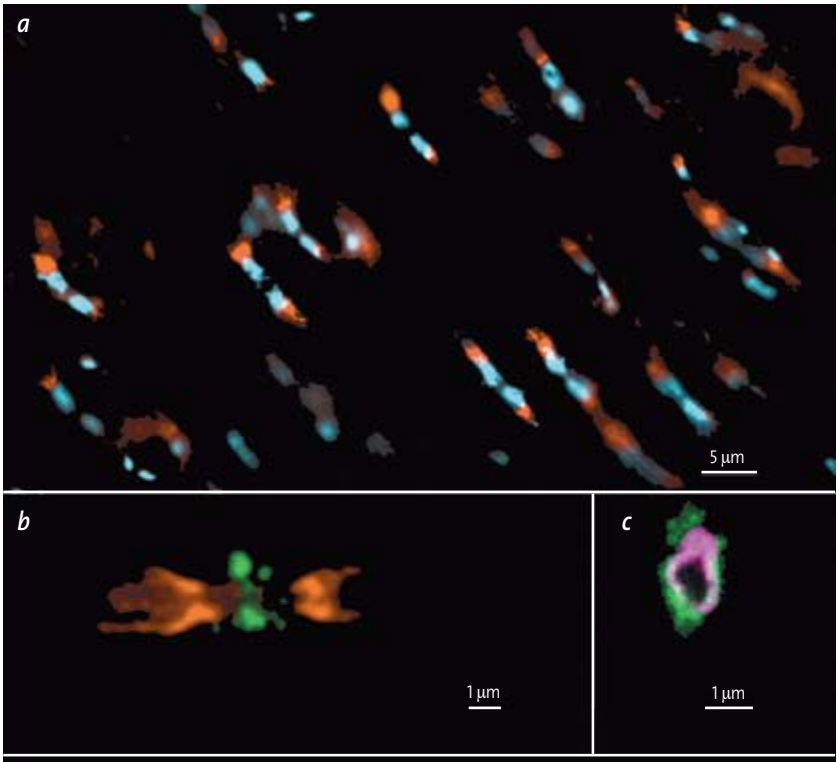
A pesar del parecido de sus mecanismos generales, existen diferencias notables entre las células de Schwann y los oligodendrocitos. Las células de Schwann mielinizantes rodean a un solo axón, a menudo de gran diámetro, mientras que un oligodendrocito envía varias prolongaciones que forman sendos segmentos de la vaina mielínica de un axón. Además, la región lateral de la célula de Schwann emite microvellosidades, prolongaciones diminutas que cubren la región del nódulo de Ranvier. No existe en el SNC una estructura similar; en este, la región nodal se encuentra a

Moléculas persistentes en el curso de la evolución

Las uniones septadas que garantizan la adherencia al axón de las prolongaciones de los oligodendrocitos o de las células de Schwann existen también en los insectos; así, en la mosca del género *Drosophila*. En cambio, tales uniones septadas son raras entre los vertebrados. Bien conocidas en los invertebrados, aseguran la cohesión de las células epiteliales. Aunque las uniones septadas paranodulares y las uniones septadas de los insectos ofrecen un aspecto muy diferente al microscopio electrónico, se componen de moléculas afines.

La proteína neurexina IV, similar a la paranodina/Caspr, abunda en las uniones septadas de la *Drosophila*. Se encuentra también presente en las uniones septadas de las células gliales que separan los axones de la hemolinfa (homóloga, en los insectos, de la barrera hematoencefálica que se interpone entre la sangre y el cerebro en los vertebrados). En ausencia de neurexina IV, las uniones epiteliales y la barrera hemolinfa-neurona se forman deficientemente; la larva no sobrevive. Asimismo, la neurexina IV interactúa con los homólogos de la contactina, de la neurofascina 155, y de la proteína 4.1B en la mosca.

Es probable que la imagen que tenemos de los complejos proteicos implicados en los contactos de las células gliales con los axones, o de las uniones septadas de los invertebrados, sea todavía muy fragmentaria. Desconocemos los determinantes moleculares precisos de la uniones septadas. Hay, por una parte, complejos multiproteicos similares en los paranódulos y en las células epiteliales de insectos (caracterizadas por uniones septales) y, por otra parte, están también presentes en los yuxtaparanódulos desprovistos de uniones septadas. Cualesquiera que sean la naturaleza y la función de estas proteínas, se ha probado que las uniones septadas de los insectos podrían ser parientes lejanos de los contactos que se establecen entre las células gliales y los axones en los vertebrados, contactos que hacen intervenir a proteínas persistentes en el curso de la evolución.



Imágenes por inmunofluorescencia

En este corte del nervio ciático se observa que las fibras nerviosas se encuentran alineadas paralelamente, siendo visibles solo las regiones que bordean a los nódulos de Ranvier (las proteínas de esas regiones están marcadas por anticuerpos específicos acoplados a sondas fluorescentes). La paranodina/Caspr (*a, en azul*) se aloja en los paranódulos; los canales de potasio (*a, en rojo*) se encuentran en los yuxtaparanódulos. En una fibra nerviosa mielinizada, seccionada longitudinalmente, podemos descubrir también los canales de potasio yuxtaparanodulares (*b, en rojo*); las microvellosidades de las células de Schwann (*b, en verde*) envuelven el axón en el nódulo de Ranvier. En una fibra seccionada perpendicularmente al axón al nivel del nódulo de Ranvier, estos canales (*c, en rosa*) se encuentran situados en la membrana del axón; aparecen rodeados por las microvellosidades de la célula de Schwann (*c, en verde*).

N. DENISENKO-NEHRBASS, M. CARNAUD Y L. GOUTEBROZE, INSERM U536

menudo recubierta por una prolongación emitida por otro tipo de célula glial, los astrocitos.

Así pues, la formación de la vaina de mielina y de los nódulos de Ranvier se halla perfectamente orquestada en el espacio y en el tiempo. Una organización tal entraña un diálogo entre la membrana de las células gliales mielinizantes y la membrana de los axones, así como entre las caras de las células gliales que se hallan en aposición tras su arrollamiento. Se sabe que los bucles paranodulares se encuentran ligados por uniones muy estrechas y adherentes. Están vinculados también por otras uniones (comunicantes), que forman canales en las membranas y permiten la circulación de moléculas pequeñas entre el citoplasma de bucles adyacentes.

Las uniones comunicantes ejercen una labor, pues las mutaciones que las perturban son responsables de neuropatías hereditarias (enfermedades de los nervios) en el hombre. Se han descubierto algunas de las construcciones moleculares subyacentes a las interacciones de las células gliales y los axones, lo que arroja luz sobre la organización de los nódulos de Ranvier.

Uniones septadas

En la región de los paranódulos, las junturas entre los bucles paranodulares de las células gliales y los axones reciben el nombre de uniones septadas (en latín, *saeptum* significa *tabique*). Estas aseguran la cohesión del edificio celular, pues anclan con firmeza la célula glial al axón. Permiten aislar el nódulo de Ranvier del resto del axón, condición esencial para su función.

La primera proteína abundante en las junturas paranodulares fue aislada por nuestro equipo, en colaboración con Patricia Gaspar, de la Unidad INSERM U106, en 1996. Le dimos el nombre de paranodina, en razón de su ubicación. Esta misma proteína fue identificada de forma independiente por Elior Peles, de la Sociedad *Sugen* de California, con carácter de proteína asociada a la contactina (una proteína de adherencia celular). Peles la denominó Caspr (del inglés *Contact-Associated PRotein*).

Diversos equipos han efectuado trabajos que permiten establecer un esquema preciso de los andamiajes moleculares de las uniones paranodulares que aseguran el anclaje de las células gliales al axón. La paranodina/Caspr atraviesa la membrana del axón y, asociada a la contactina, se liga a la neurofascina 155, alojada en la membrana del bucle glial. Sin la contactina, la paranodina/Caspr queda atrapada en el interior de la célula y no puede alcanzar su ubicación normal en la membrana del axón. La paranodina/Caspr tiene también la capacidad de anclarse al citoesqueleto del axón y, en particular, a los filamentos de actina, interactuando con una proteína adaptadora axonal, la proteína 4.1B. Esta forma parte de la familia de la proteína 4.1; se descubrió en los glóbulos rojos, a los que confiere su morfología peculiar de disco bicóncavo, pues ancla su membrana al citoesqueleto.

Las proteínas de las uniones paranodulares son vitales. En ratones transgénicos en los que no se expresa la paranodina/Caspr, se ha observado que presentan uniones paranodulares anómalas y carecen de uniones septadas. Los roedores sufren trastornos funcionales importantes, con notable disminución de la velocidad de conducción de las fibras mielínicas, que entraña la muerte de tales mutantes en las semanas siguientes al nacimiento.

Canales de sodio

Empezamos a descifrar los pormenores de la organización molecular de las junturas paranodulares. Se ignora, en cambio, la forma en que los canales de sodio, cruciales para la conducción del potencial de acción, se acumulan en las cercanías de los nódulos de Ranvier. Sí sabemos que la acumulación está provocada por el contacto entre axón y células gliales durante una fase precoz de la mielinización. En ausencia de células gliales no existe formación de agregados de canales de sodio a lo largo del axón, lejos del soma celular.

En el SNP, los canales de sodio se acumulan directamente al entrar en contacto con las prolongaciones (microvellosidades) de la célula de Schwann. La agregación de canales de sodio en el SNC podría deberse a una proteína segregada por los oligodendrocitos.

Subrayemos que los canales de sodio no se encuentran aislados en la membrana del axón. Por un lado, se hallan anclados a proteínas del citoesqueleto submembranal, cuya existencia es esencial, y que forman una armadura capaz de alojar los canales de sodio; por otro lado, estos canales se asocian a proteínas de adherencia, que probablemente sean las receptoras de los factores de origen glial que acabamos de mencionar, y que resultan esenciales en la formación de los nódulos de Ranvier.

Canales de potasio

¿Qué se puede afirmar de los canales de potasio? Existen múltiples variedades; abundan en ciertas regiones del axón. Algunos de estos canales se ubican en la región del axón yuxtapuesta al paranódulo (yuxtaparanódulo). Otros se evidencian en el propio nódulo de Ranvier. Aunque no se tiene una comprensión plena de la función de los canales de potasio situados en los yuxtaparanódulos bajo la vaina de mielina, algunos datos arrojan luz sobre sus mecanismos de acumulación. Depende esta de complejos formados por diversas proteínas que se parecen a las que hallamos en los paranódulos.

En efecto, la familia de la paranodina/Caspr cuenta con varios miembros. Uno de ellos, Caspr2, abunda en los yuxtaparanódulos. Esta proteína se asocia con un tándem de dos proteínas TAG-1, una en la membrana del axón y la otra en la membrana glial. El conjunto está ligado al citoesqueleto del axón y a los canales de potasio. En ausencia de Caspr2 o de TAG-1, los canales de potasio no se acumulan en los yuxtaparanódulos, lo que nos demuestra la importancia de estas proteínas de andamiaje intercelular en la localización de los canales.

Por último, el estudio de los canales de potasio revela otra propiedad de las uniones paranodulares. Cuando estas sufren perturbaciones (debido a la ausencia de una de las proteínas esenciales de esta región, pongamos por caso), se observa que los canales de potasio, así como las proteínas Caspr2 y TAG-1, se acumulan junto a los canales de sodio, lo que demuestra que una función de las uniones paranodulares es precisamente la separación de las proteínas nodales de las paranodulares, sirviendo de barrera en la superficie del axón.

El estudio de los contactos entre los axones y las células gliales revela los secretos de uno de los más asombrosos ejemplos conocidos de interacción celular. Nos permite adentrarnos en las perturbaciones que afectan en diversas enfermedades neurológicas a las fibras mielinizadas. Importa, pues, comprender los mecanismos de formación de los nódulos de Ranvier en el curso del desarrollo normal y el correspondiente a la remielinización, para tratar de favorecer la restauración de una estructura y función axonal normal. El conocimiento de las proteínas implicadas revelará posibles dianas terapéuticas, que tal vez abran la vía, a más largo plazo, para tratamientos de nuevo cuño.

***Jean-Antoine Girault**, neurólogo y bioquímico, dirige la unidad INSERM U536 asociada a la Universidad Pierre y Marie Curie, que estudia los mecanismos moleculares de comunicación entre células nerviosas.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 11

Para saber más

Paranodin, a Glycoprotein of Neuronal Paronodal Membranes. M. Menegoz et al. en *Neuron*, vol. 19, págs. 319-31, 1997.

Development of Nodes of Ranvier. J.-A. Girault y E. Peles en *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 12, págs. 476-85, 2002.

Polarized Domains of Myelinated Axons. J.-L. Salzer en *Neuron*, vol. 40, págs. 297-318, 2003.

Contacts Cellulaires des Fibres Myélynisées du Système Nerveux Périphérique. K. Oguevetskaia, J.-A. Girault y L. Goutebroze en *Médecine/science*, vol. 21, n.º 2, págs. 162-169, 2005.

El aprendizaje transforma el cerebro

Al aprender, nuestro encéfalo cambia. El alcance de las modificaciones no afecta solo a la materia gris: también la sustancia blanca, responsable del flujo de la información, sufre modificaciones

JAN SCHOLZ Y MIRIAM KLEIN

EN SÍNTESIS

La adaptabilidad de la sustancia blanca

1 El cerebro humano se compone de la materia gris de la corteza, donde se hallan los somas de las neuronas, y la sustancia blanca subyacente, con los axones mielinizados, es decir, las fibras nerviosas.

2 Los investigadores saben desde hace tiempo que la sustancia gris, responsable del procesamiento de la información, sufre modificaciones cuando se aprende.

3 También la sustancia blanca presenta plasticidad, lo que significa que el cerebro en fase de aprendizaje puede optimizar el proceso de transmisión de información.

¡Por fin! Tras dos semanas de entrenamiento diario, el joven Aaron, de 23 años, ya sabe ejecutar juegos malabares. Al principio, las bolas alcanzaban el suelo una vez tras otra. Pero, de repente, el ejercicio empezó a salir redondo. Algo parecido le sucedió a Sarah, pero con el ballet. Al inicio tuvo que practicar con dureza los nuevos pasos de baile; ahora los realiza casi de memoria. También Tomás ha conseguido enormes progresos de forma paulatina. A sus 65 años y jubilado, ha vuelto a aficionarse al ajedrez, actividad de la que se está haciendo un experto. Mediante la práctica constante con el ordenador de su nieto ha adquirido un buen olfato para efectuar los movimientos adecuados.

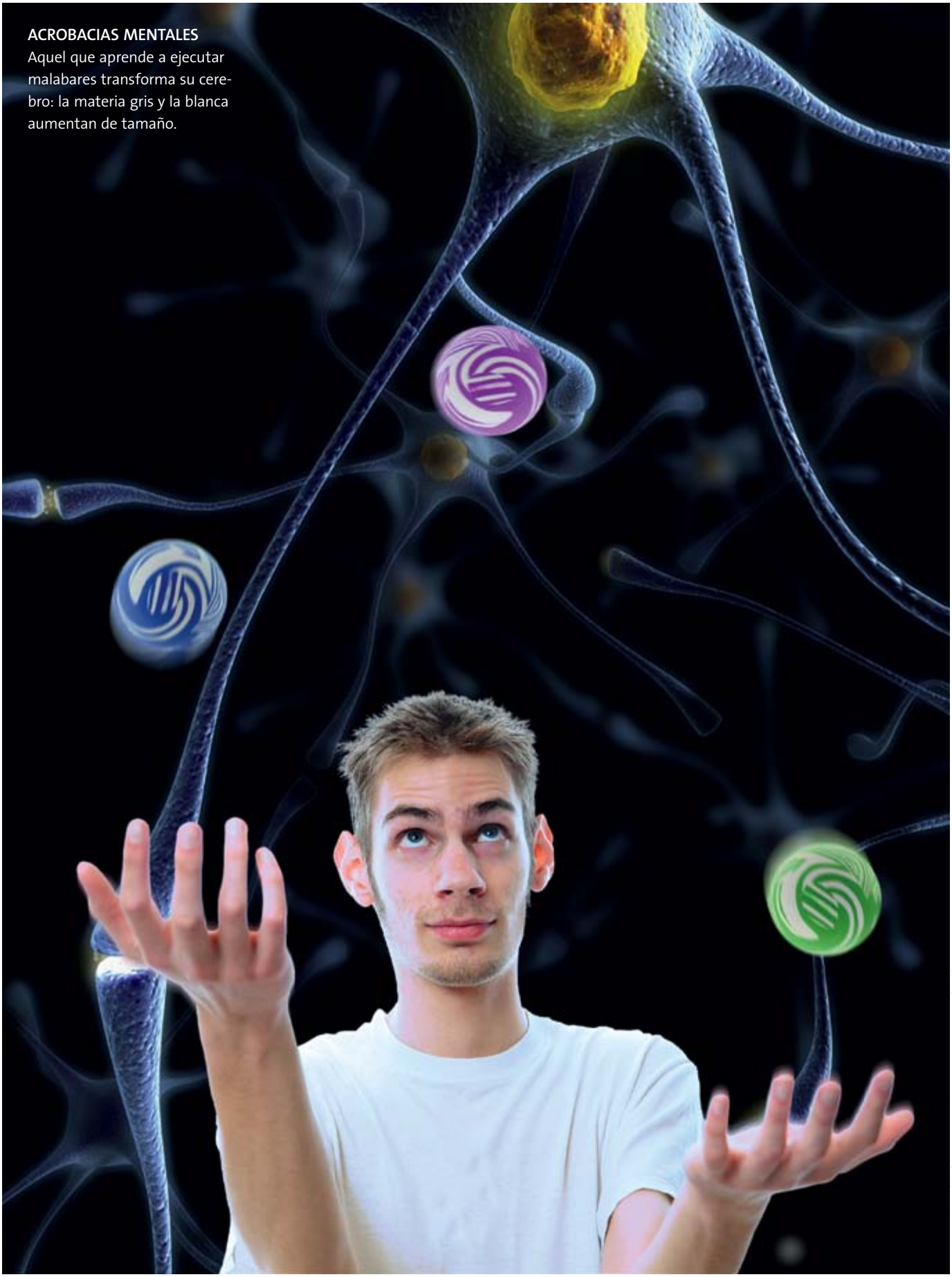
¿Qué ha cambiado en el cerebro de Aaron, Sarah y Tomás cuando aprendían los respectivos movimientos físicos o las jugadas de ajedrez? ¿Por qué fue necesario pasar por una fase de práctica individual antes de dominar las respectivas actividades motoras y cognitivas?

Nuestra cultura se basa en una transferencia de conocimientos y destrezas: continuamente adquirimos nuevas capacidades e información. No obstante, todavía resulta escaso el conocimiento acerca de lo que ocurre en el encéfalo durante ese proceso. ¿Se adapta cada vez la maquinaria de las neuronas a estos cambios, o bien se establecen e integran unidades de procesado completamente nuevas? Al aprender, ¿se modifica solo la comunicación entre las neuronas o se transforma también la estructura del cerebro, el *hardware* neuronal?

Para responder a tales cuestiones, los investigadores necesitan conocer la estructura del cerebro. Las unidades encargadas de procesar la información son las neuronas; sus cuerpos celulares forman la materia gris que, dispuesta en la corteza cerebral, forma la capa más externa del encéfalo. Cada neurona puede recibir señales de otras células nerviosas en los puntos de contacto (sinapsis) y transmitirlos de nuevo a lo largo de su axón. Estos conductos nerviosos conectan neuronas muy distantes entre sí, de manera que permiten la comunicación entre distintas áreas cerebrales. Los axones se hallan en el interior del cerebro, por debajo de la corteza, y forman la sustancia blanca.

Materia grasa reforzadora

La capa aislante de lípidos que envuelve los axones les confiere el característico color blanco. Se trata de una vaina de mielina que producen los oligodendrocitos y cuya función resulta decisiva en la comunicación entre las neuronas: acelera la transmisión de las señales y posibilita una comunicación casi instantánea y sin pérdida de señales. La clave es la siguiente: la vaina de mielina se encuentra interrumpida con frecuencia por los nódulos de Ranvier, de manera que las señales «saltan» de un nódulo a otro. Sin tales discontinuidades, las señales se propagarían con mayor lentitud, por lo que en los tramos más largos se atenuaría poco a poco su transferencia hasta extinguirse por completo. El grado de la mielinización influye en la velocidad e intensidad de los impulsos nerviosos: cuanto más gruesa sea la



ACROBACIAS MENTALES
Aquel que aprende a ejecutar malabares transforma su cerebro: la materia gris y la blanca aumentan de tamaño.

© DREAMSTIME / VLUE (*chico*). © DREAMSTIME / BENJAMIN ALBIACH GALAN (*fondo*)

capa de aislamiento, tanto mejor y rápida será la comunicación entre las neuronas.

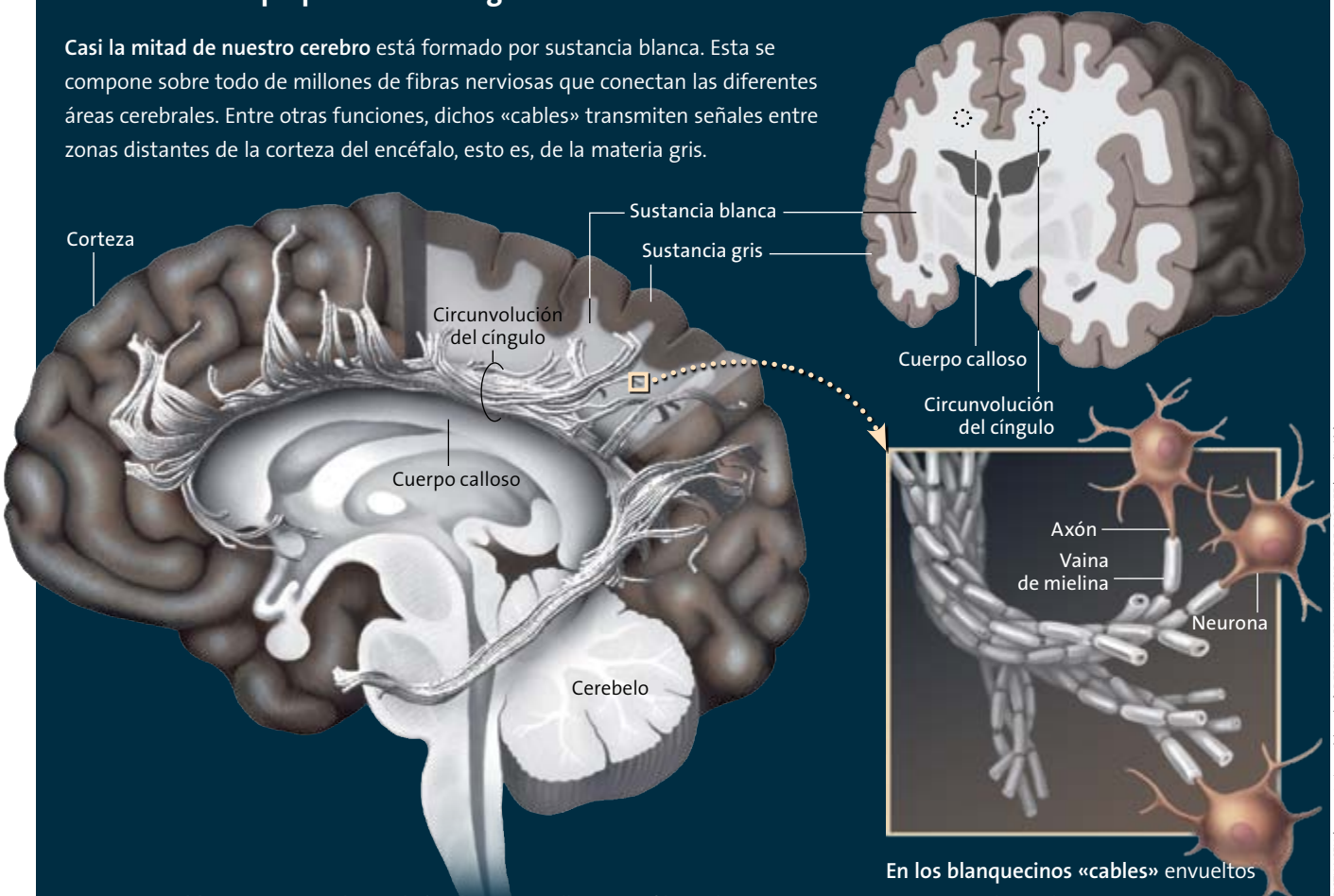
¿Qué tiene que ver con todo ello el hecho de aprender? El proceso de aprendizaje descansa en nuestro cerebro, en primer lugar, en la transformación de la comunicación entre dos neuronas. Sería por tanto imaginable que al aprender una destreza motora (malabarismo, por ejemplo) se modificase también la sustancia blanca, ya fuese a través de nuevos axones, ya por una mayor mielinización de los conductos nerviosos existentes. De esta manera, las señales procedentes de áreas visuales llegarían con más rapidez a las áreas cerebrales responsables de las funciones motoras.

Por otro lado, podrían darse asimismo cambios en la materia gris al generarse nuevas neuronas o al crear las ya existentes nuevas sinapsis que permitan al cerebro procesar informaciones de forma distinta. Las adaptaciones de la sustancia blanca reflejan, por tanto, una optimización en la transferencia de información, mientras que las diferencias en la estructura de la materia gris afectan al procesamiento de la información.

Ambas capacidades resultan relevantes para un rendimiento cerebral adecuado. De una manera análoga actuaría un informático que quiere mejorar el rendimiento de su red de ordenadores. Por un lado, puede optimizar cada uno de los ordenadores mediante nuevos componentes y programas, pero también puede dotar a la red de una mayor capacidad de transmisión de datos para que funcione con mayor rapidez. Lo uno no se da sin lo otro: un ordenador más potente resulta de poca ayuda si a cada momento debe esperar a recibir nuevos da-

Más allá de las pequeñas células grises

Casi la mitad de nuestro cerebro está formado por sustancia blanca. Esta se compone sobre todo de millones de fibras nerviosas que conectan las diferentes áreas cerebrales. Entre otras funciones, dichos «cables» transmiten señales entre zonas distantes de la corteza del encéfalo, esto es, de la materia gris.



La sustancia blanca comprende también el cuerpo calloso. Las fibras de esta extensa estructura se encargan de la unión entre los dos hemisferios cerebrales. En ambas mitades se encuentra por encima la circunvolución del cíngulo, una importante conexión asociativa.

En los blanquecinos «cables» envueltos por vainas de mielina que componen la sustancia blanca se hallan los axones de las células nerviosas que trasmiten señales a otras zonas del cerebro.

SCIENTIFIC AMERICAN / JEN CHRISTIANSEN (*representaciones del cerebro*); DEREK JONES, UNIVERSIDAD DE CARDIFF (*ampliación*)

tos que procesar (un acceso a Internet más rápido resulta inútil si el ordenador no puede tratar las informaciones con la velocidad necesaria).

En 2004, el equipo del neurólogo Arne May, por entonces en la Universidad de Ratisbona (en la actualidad investiga en la Universidad de Hamburgo), descubrió, a través de juegos malabares, que el proceso de aprender produce dichas alteraciones en la anatomía cerebral. Los investigadores midieron mediante tomografía por resonancia magnética (TRM) la materia gris en el cerebro de 24 voluntarios. A continuación sometieron a la mitad de ellos a un programa de entrenamiento de malabarismos. Durante tres meses los probandos practicaron con esmero para mantener las tres pelotas en el aire durante al menos un minuto. La medición posterior por TRM demostró que la materia gris (centro de procesamiento de datos del cerebro) había crecido en el área del lóbulo temporal de los probandos. ¿Qué ocurrió con la sustancia blanca, responsable del flujo de las informaciones?

El malabarismo agudiza el intelecto

En 2009 comprobamos en nuestro laboratorio de Oxford que los juegos malabares agudizaban la inteligencia. De nuevo, 24 voluntarios recibieron tres pelotas para practicar ejercicios malabares media hora cada día durante seis semanas. Además de las mediciones mediante TRM, que permitían observar las variaciones estructurales de la sustancia gris antes y después del período de entrenamiento, utilizamos la tomografía de resonancia magnética ponderada por difusión, técnica de neuroimagen que permite el análisis de la sustancia blanca.

Tras finalizar el entrenamiento, los participantes se mostraron capaces de mantener las tres pelotas en el aire durante al menos dos rondas. Más fascinantes si cabe fueron a nuestro entender los procesos que acontecieron en sus cerebros: la sustancia gris y la blanca habían crecido en su encéfalo en comparación con los probandos que no habían practicado los juegos de malabares.

La zona afectada correspondía al lóbulo parietal, área responsable de la coordinación visomotora, en este caso, la sincronización del movimiento del brazo con la de la posición percibida de las bolas. Las variaciones en el cerebro se producían con independencia de si los voluntarios ejecutaban de manera correcta o no los ejercicios de destreza. Ello lleva a pensar que es el entrenamiento regular en sí, y no el resultado final, el factor determinante a la hora de potenciar la sustancia cerebral.

Otro hallazgo nos sorprendió todavía más: tras una pausa de cuatro semanas sin practicar el malabarismo, analizamos de nuevo el encéfalo de los voluntarios. Pese a la falta de entrenamiento, la materia gris había continuado creciendo; en cambio, la sustancia blanca prácticamente había permanecido invariable durante esas cuatro semanas. Por lo que parece, diferentes mecanismos neuronales intervienen en el aprendizaje, lo cual deberíamos investigar con mayor profundidad.

Otros investigadores llegaron en 2005 a conclusiones similares. Dirigidos por el neurocientífico del Instituto Karolinska de Estocolmo y pianista, Fredrik Ullén, los científicos examinaron, mediante la tomografía de resonancia magnética ponderada por difusión, la sustancia blanca de pianistas profesionales. De esta manera identificaron una correlación directa con el tiempo que habían practicado con el instrumento en su infancia: cuantas más horas había dedicado el probando al piano durante su niñez, más densos eran ahora determinados haces nerviosos de su cerebro. Las conexiones nerviosas destacaban sobre todo en dos áreas

Alumbrando el camino

La tomografía por resonancia magnética (TRM) registra el comportamiento físico de protones en un campo magnético. En el cuerpo humano, la mayoría de los protones proceden de componentes de moléculas de agua. El agua representa a su vez entre el 70 y 80 por ciento de la masa cerebral.

Debido a su energía térmica, las moléculas de agua se desplazan en direcciones aleatorias y tienden a la dispersión. Si no existen barreras, las moléculas se extienden en todas direcciones. En este caso se trata de una difusión isotrópica. Si, por el contrario, existen membranas celulares en su camino, ello dificulta la dispersión. Se produce entonces una tendencia de dispersión preferente a lo largo de las membranas celulares; su comportamiento es entonces *anisótropo*.

La TRM ponderada por difusión, o imagen por tensor de difusión (DTI del inglés *diffusion tensor imaging*) aprovecha esta direccionalidad de la dispersión del agua. Al medir la dirección preferida del agua en el cerebro, indica cómo se halla orientada una membrana celular. Las moléculas de agua se desplazan prácticamente sin impedimentos a lo largo de una fibra nerviosa, semejante a una tubería, ya que las membranas celulares impiden el desplazamiento de forma perpendicular a su eje.

El grado de la limitación se denomina anisotropía fraccional (FA, por sus siglas en inglés). Un valor FA de 0 indica que la difusión ha transcurrido sin impedimentos (isotrópica), mientras que un valor de FA de 1 representa una difusión anisótropa en una dirección, como ocurriría en una fibra nerviosa extremadamente larga y fina.

Disco duro cerebral

Un cerebro humano contiene unos cien mil millones de neuronas. Las fibras nerviosas que las unen alcanzarían una longitud acumulada total que podría dar la vuelta al Ecuador por lo menos 15 veces. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en las entrañas electrónicas de un ordenador, las neuronas de nuestro cerebro no están conectadas de forma fija entre ellas.

Plasticidad

El encéfalo no constituye una estructura estática, sino que se adapta sin cesar a las condiciones de su entorno, es decir, es plástico. La plasticidad se manifiesta, en primer lugar, porque las conexiones entre neuronas (las sinapsis) reaccionan con mayor sensibilidad. Por otro lado, pueden dar lugar a conexiones completamente nuevas. Estos mecanismos configuran la base del aprendizaje.

cerebrales: la cápsula interna encargada del control del movimiento de los dedos, y el cuerpo calloso, encargado de la conexión entre los hemisferios derecho e izquierdo del encéfalo.

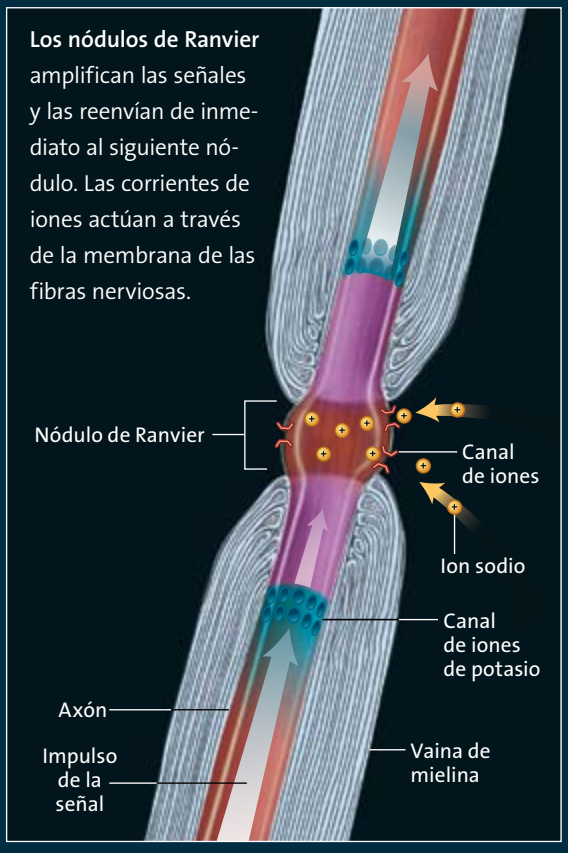
Ya que los participantes fueron analizados en un solo instante concreto, surgen dos posibles explicaciones ante el fenómeno descrito: por un lado, la sustancia blanca podría haberse transformado gracias al entrenamiento intensivo con el piano durante la infancia; por otro, podría ser que aquellos individuos que de entrada (por factores genéticos, por ejemplo) poseyeran un mayor volumen de materia blanca en determinadas áreas cerebrales, mostraran mayor propensión a la práctica del piano por resultarles una actividad más sencilla que a la mayoría de las personas.

En la actualidad, la tomografía por resonancia magnética ponderada por difusión es el único método del que disponemos para analizar la estructura y las modificaciones en las conexiones nerviosas del cerebro. Sin embargo, desconocemos qué ocurre a nivel celular: la resolución de dicha técnica resulta insuficiente para lograr ese detalle. Por ello, las causas de las modificaciones observadas en la sustancia blanca podrían ser de diversa índole: primero, es posible que los axones de los malabaristas y pianistas se encuentren mejor aislados que en otras personas gracias a una capa de mielina más gruesa; pero también pudiera ser que se generasen nuevas conexiones, o bien que los propios axones hubiesen aumentado de diámetro. En la neuroimagen del tomógrafo no se distinguiría una posibilidad de otra.

Llegados a este punto, la única herramienta capaz de aportar más luz al asunto consiste en las investigaciones histológicas con experimentación animal. En 1996, el grupo de Bernard Zalc, de la Universidad Marie Curie en París, demostró en múridos que un incremento de actividad generaba un engrosamiento de la vaina de mielina de los axones. No obstante, el equipo de Sayaka Hihara, del Instituto del Cerebro Riken, en Wako, descubrió por su parte que el entrenamiento intensivo en monos podía generar conexiones nerviosas completamente nuevas. Los investigadores enseñaron a los macacos a «pescar» su comida me-

Una materia grasa que aísla y potencia

Gracias a una vaina de mielina aislante, las fibras de las células nerviosas (axones) pueden transmitir las señales con mayor rapidez. Determinadas células de la glía, los oligodendrocitos, generan la membrana lipídica que envuelve el axón entre 10 y 150 veces. Otro tipo de células, los astrocitos, pueden desencadenar el proceso ya que son capaces de registrar el tráfico de señales sobre el axón. La vaina de mielina no envuelve el axón por completo, sino que esta queda interrumpida por los nódulos de Ranvier. Es en dichas ubicaciones expuestas donde puede generarse un potencial de acción a causa de la corriente de iones. Esta señal provoca a su vez nuevas corrientes que circulan a toda velocidad a lo largo de la neurona hasta el siguiente nódulo, donde se genera el siguiente potencial de acción. El estímulo va prácticamente saltando de discontinuidad a discontinuidad, por lo que los nódulos actúan a modo de amplificadores eléctricos.



VARSHA SHUKLA, HIN (*micrografía*); *SCIENTIFIC AMERICAN* / IEN CHRISTIANSEN (*ilustración*)

diante un rastrillo. En el cerebro de los animales entrenados se crearon conexiones adicionales en áreas implicadas en el manejo de herramientas. De acuerdo con ello, las variaciones de sustancia blanca en los humanos podrían deberse al fortalecimiento de las vainas de mielina, pero también a la formación de nuevas conexiones.

Los procesos moleculares y celulares que transcurren durante la modificación de la sustancia blanca cerebral constituyen todavía un rompecabezas por resolver. Los científicos tienen numerosas preguntas aún sin respuesta: ¿Qué mutaciones genéticas o procesos fisiológicos pueden alterar la formación de mielina? ¿Cómo se desencadena tal proceso? ¿La plasticidad de la materia blanca incumbe solo a niños y a adultos jóvenes, o también se da en personas mayores?

A pesar de ese mar de dudas, un fenómeno se dibuja cierto: la sustancia blanca no solo puede modificarse en sentido positivo; también es posible la cara contraria. De hecho, existen enfermedades que afectan a las vainas de mielina, por lo que impiden la propagación de las señales neuronales. Entre tales patologías se encuentra la esclerosis múltiple, en la que un ataque de las células del sistema inmunitario del propio organismo ataca a la mielina de las conexiones nerviosas [*véase* «Esclerosis múltiple», por Howard Weiner; MENTE Y CEREBRO, n.º 15]. El ataque enlentece o interrumpe las señales de las conexiones nerviosas principales, fenómeno que puede afectar al nervio óptico y a la médula espinal, provocando problemas de visión o parálisis en brazos y piernas.

Entrenamiento cerebral en edades avanzadas

Otro trastorno relacionado con el deterioro de la sustancia blanca es la enfermedad de Alexander. Los niños que padecen esta rara patología, caracterizada por generar una alteración del metabolismo, poseen un gen mutado que impide la generación de las vainas de mielina en la medida necesaria. Por ello, los impulsos nerviosos no pueden propagarse de manera eficiente, lo que causa que el niño presente retrasos en su desarrollo mental y psicomotriz. Los científicos no descartan que la alteración en la materia blanca dé origen a otras enfermedades, caso de la esquizofrenia y el autismo.

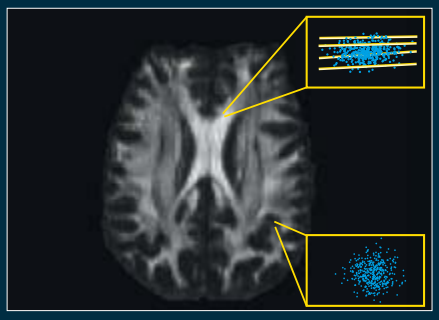
De vuelta a los experimentos basados en juegos malabares, ya sea el de Ratisbona ya el de Oxford, cabe remarcar que los probandos tenían de media 25 años, es decir, eran bastante jóvenes. Sin embargo, también las personas mayores son capaces de aprender malabarismos. ¿Qué plasticidad exhibe su cerebro cuando adquieren una actividad o información nueva? Para averiguarlo, May y sus colaboradores repitieron en la Clínica Universitaria de Hamburgo-Eppendorf el experimento desarrollado en 2008, con una diferencia: la edad de los probandos se situaba entre los 50 y los 67 años. Comprobaron que el entrenamiento de ejercicios malabares provocaba también en esta franja de edad un aumento de la materia gris. Con todo, queda pendiente averiguar si un cerebro en fase de envejecimiento puede exhibir modificaciones de la sustancia blanca. ¿Sería posible retrasar o contener la degeneración y destrucción de las conexiones nerviosas gracias a un entrenamiento específico?

Pese a que las estructuras cerebrales degeneran con la edad, ello no implica que las capacidades cognitivas deban menguar, puesto que el encéfalo posee la capacidad de adaptarse a las nuevas circunstancias, es decir, ha aprendido a aprender. Es más, si el rendimiento de determinadas áreas del cerebro disminuye con los años, otras regiones potencian su actividad para compensar el deterioro. Gracias a su plasticidad funcional, nuestro encéfalo es capaz de neutralizar en parte las variaciones estructurales derivadas del envejecimiento.

Jan Scholz *investiga en el Centro de Fenogenética de Toronto, tras realizar un posdoctorado.* ***Miriam Klein*** *realiza un doctorado en el departamento Sobell de neurociencia motora y trastornos de movimiento, de la Escuela Universitaria de Londres.*

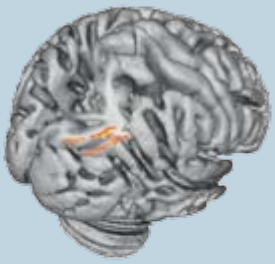
Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 51

Difusión en imágenes



CORTESÍA DE LOS AUTORES (*ambas imágenes en esta página*)

Gracias a la tomografía de resonancia magnética ponderada por difusión, los investigadores pueden visualizar los haces nerviosos. Las zonas blancas corresponden a áreas en las que el agua solo puede extenderse con restricciones (anisotrópica, *detalle superior*), es decir, a lo largo de las fibras nerviosas. Las zonas de difusión sin restricciones (isotrópica, *detalle inferior*) aparecen en color oscuro, por ejemplo, el agua en los ventrículos.



Modificación visible

Un entrenamiento de juegos malabares durante seis semanas modifica la sustancia gris y la blanca del cerebro, en especial en las zonas del lóbulo parietal (*naranja*), donde se sincronizan la percepción espacial y los movimientos.

Para saber más

¿Qué función cumple la sustancia blanca?, R. Douglas Fields en *Investigación y Ciencia*, n.º 380, págs. 54-61, mayo de 2008.

Training induces changes in white-matter architecture. J. Scholz et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 12, n.º 11, págs. 1370-1371, 2009.

Neuronas para calcular

La palabra «matemáticas» provoca incomodidad y ganas de huir en algunas personas. Quizá si supieran que poseen un sentido innato para los números cambiarían de actitud

ANDREAS NIEDER

EN SÍNTESIS

Don innato para el cálculo

1 Animales y personas presentan una sensibilidad numérica innata para las operaciones de cálculo básicas gracias a unas neuronas especializadas del prosencéfalo y del lóbulo parietal posterior.

2 La capacidad de calcular con precisión se basa en un sistema de estimaciones primigenio que ha ido evolucionando.

3 Al carecer de símbolos asociados a los números, los animales solo pueden ejecutar estimaciones aproximadas.

Una, dos... Muchas. Cuando se trata de contar, a los indios pirahã las palabras se les agotan con suma rapidez. Esta tribu del Amazonas brasileño carece en su vocabulario de términos para designar números más allá del dos. En 2004, el psicólogo Peter Gordon, de la Universidad de Columbia en Nueva York, observó que los integrantes de esa aislada tribu que habita los bosques tropicales amazónicos solo realizan estimaciones [*véase* «El lenguaje de los pirahã», por A. Lessmöllmann; MENTE Y CEREBRO, n.º 19]. Otros pueblos indígenas tampoco son excesivamente precisos con las cuentas. En 2004, el lingüista Pierre Pica, del Centro Nacional de Investigación Científica de París, descubrió que el pueblo mudurukú, también de Brasil, usaba una serie numérica que alcanzaba solo hasta el cinco. Pese a mostrarse capaces de evaluar grandes cantidades, la aritmética exacta era ajena a su cultura.

Parece que contar con precisión no forma parte de las capacidades innatas de los humanos; debemos aprender esa habilidad (en ocasiones, con mucho esfuerzo). No obstante, quizás alegrará saber a las personas menos dadas a las matemáticas que los fundamentos del procesamiento mental más rudimentario para las cantidades forma parte de la genética humana. Incluso algunos animales poseen tal capacidad. Una manada de leonas que oye el rugir distante de congéneres hostiles debe decidir si vale la pena defender su territorio. En esos momentos el tamaño del grupo amenazante resulta decisivo, dado que, por lo general, la manada más numerosa se impone. En 1994, la etóloga Karen McComb, de la Universidad de Sussex, observó en el Parque Nacional de Serengueti que los felinos salvajes eran capaces de estimar el número de intrusos a los que se enfrentaban.

Los animales capaces de evaluar las cantidades con acierto poseen una ventaja para la supervivencia. Por este motivo no sorprende que, junto a mamíferos como los leones, los insectos, los peces, los anfibios y las aves, posean una base de cálculo numérico. No obstante, estudiar dicha habilidad animal en estado salvaje se antoja complicado, ya que en esa situación se alteran, además de la cantidad, otras características del estímulo. Para un humano y para un león, cuatro rugidos duran más que dos, pero no sabemos con certeza si los leones se rigen por la cantidad de sonidos o por su duración.

Antiguas conexiones numéricas

En el entorno controlado de un laboratorio puede averiguarse con mayor facilidad y precisión la relación que los animales mantienen con los números. Así lo demostró el zoólogo alemán Otto Koehler, quien entre 1930 y 1940 confirmó que los animales podían diferenciar entre cantidades sin necesidad de otros parámetros complementarios. Mas ¿dónde reside en el cerebro el «sentido numérico»?

Los primeros indicios acerca de qué parte del encéfalo humano es responsable de la capacidad numérica los aportaron observaciones en pacientes con alteraciones de contabilidad y cálculo. Ya en 1919, el médico Salomon Henschen (1847-1930) observó que personas con determinados daños cerebrales carecían de sentido numérico. Denominó dicha perturbación acalculia (proveniente del griego *a*, «nada» y del latín *calculare*, «calcular»). Según el tipo y gravedad de la lesión, los pacientes muestran síntomas muy diversos. Algunos solo

GEHIRN UND GEIST / EMDE-GRAFIK

pueden contar hasta cuatro; cifras mayores les resultan de difícil manejo. Otros muestran problemas en las restas y en las comparativas numéricas; otros más son incapaces de multiplicar. A menudo la zona dañada se halla entre el lóbulo parietal y el temporal. Un prosencéfalo lesionado es también foco potencial de pérdida de las habilidades de cálculo.

Las alteraciones numéricas y de cálculo no solo aparecen cuando fallan determinadas regiones de la corteza cerebral. Cerca de un 5 por ciento de la población padece desde la infancia problemas para el aprendizaje de operaciones matemáticas. La discalculia (del griego *dis*, «mal»), del mismo modo que las dificultades de lectura y de ortografía, supone una desventaja en el colegio y en la vida laboral. Los afectados, que en circunstancias normales se muestran inteligentes como el resto de compañeros, muestran muchas dificultades para entender y procesar la importancia de las cantidades, los números y las operaciones de cálculo. La discalculia, así como la acalculia, comprende efectos muy específicos que afectan a tipos de operaciones numéricas concretas. Por ello, los neurocientíficos sospechan que la causa de esas anomalías reside en la segmentación de elementos aislados de las redes neuronales.

Junto a mi equipo de la Universidad de Tubinga investigué en 2006 lo que ocurre cuando se cuenta y se calcula. Para ello medimos la actividad de neuronas concretas en el cerebro de macacos rhesus mientras respondían ejercicios en los que debían estimar cantidades. Los animales observaban en una pantalla de ordenador un número determinado de puntos que desaparecían al poco rato. Después aparecía un nuevo

CUANTIFICAR POR NATURALEZA

En el cerebro humano existe un talento básico programado para el manejo de cantidades y números.

LECCIÓN DE MATEMÁTICAS

Así aprende un mono rhesus a distinguir cantidades: se proyecta una imagen en una pantalla de ordenador con una determinada cantidad de puntos (*a*). Transcurridos unos segundos, la imagen se desvanece (*b*). Inmediatamente después se proyecta un nuevo patrón que puede contener o no la misma cantidad de puntos (*c; d*). A fin de obtener una recompensa, el animal debe responder en caso de que la segunda cantidad se corresponda con la primera. Si reacciona ante una cantidad diferente, el animal se queda sin el suculento premio.

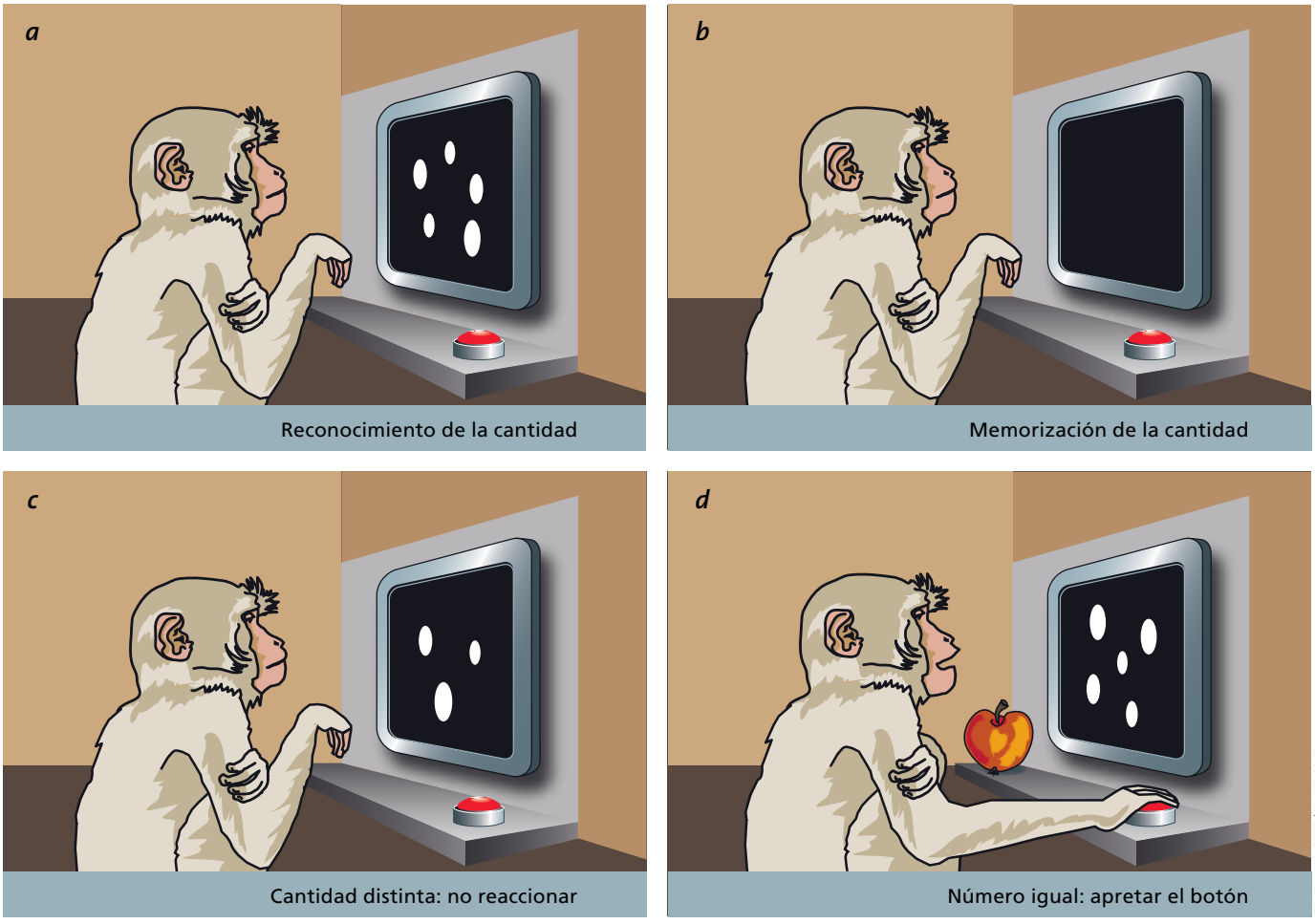
patrón que contenía la misma cantidad de puntos o bien otra distinta. Los monos recibían una recompensa cuando reconocían que la segunda cantidad era equivalente a la primera: significaba que eran capaces de estimar la cantidad de puntos presente en el primer patrón y memorizarla hasta que aparecía el segundo ejemplo y comparar uno con otro. ¿Qué ocurre mientras tanto en el cerebro?

En la corteza prefrontal, la parte anterior del prosencéfalo, así como en el surco intraparietal, en el lóbulo parietal, encontramos neuronas que respondían en masa tan pronto como los animales registraban cantidades. Una observación más detallada del cerebro revelaba un hallazgo sorprendente. Las células nerviosas reaccionaban a distintas velocidades de descarga según la cantidad que el macaco recordaba en ese momento. Había neuronas que respondían con mayor intensidad ante cuatro puntos pero muy débilmente ante tres y cinco, y prácticamente nada ante dos y seis. Esas neuronas se hallaban, al parecer, programadas para una cantidad preferente. De hecho, para cada una de las cantidades presentadas descubrimos neuronas especializadas.

De todos modos, las neuronas nunca codificaban las cantidades de manera totalmente específica, también respondían a las cantidades inmediatamente posteriores y anteriores. Por tanto, todo apunta a que los animales solo realizaban estimaciones aproximadas, es decir, no eran capaces de contar en el sentido estricto de la palabra. Tal privilegio se reserva a los humanos, la única especie que maneja las cifras y los conceptos lingüísticos asociados a ellas.

El solapamiento de la actividad neuronal en el procesamiento de cantidades contiguas es probablemente el motivo de que resulte sencillo a animales y personas distinguir cantidades distanciadas entre sí. Ese efecto de la distancia hace que sea más complicado diferenciar nueve elementos frente a diez que nueve frente a tres.

Por otra parte, en nuestro experimento las neuronas que mostraban una preferencia por las cantidades mayores se activaban más ante números próximos que aquellas células nerviosas



GEHIRN UND GEIST / BUSKE-GRAFIK

que codificaban pequeñas cantidades. Ello podría explicar el efecto numérico de las magnitudes según el cual las cantidades pequeñas pueden diferenciarse mejor que las grandes. Resulta más sencillo distinguir tres elementos de cuatro que nueve de diez, aunque en ambos casos la distancia numérica sea de uno.

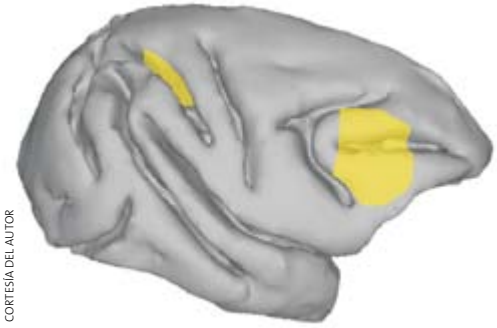
El efecto de la distancia y de la magnitud se produce en los humanos también a nivel de símbolos numéricos, aunque de una forma más atenuada. ¿Acaso se basa nuestro aprendizaje matemático en el sistema de estimaciones primigenio? Si la respuesta es afirmativa, entonces los cerebros de monos y personas deberían procesar de igual modo las informaciones numéricas.

Compleja búsqueda de pruebas

Dado que no es posible medir la actividad de células nerviosas individuales sin más, utilizamos una técnica que provee informaciones sobre la actividad de los procesos neuronales de manera indirecta: la imagen por resonancia magnética funcional (IRMf). Dicho método no mide la descarga eléctrica de las células nerviosas en sí, sino el consumo de oxígeno del tejido. La IRMf registra de forma agrupada la actividad de varios millones de neuronas y sus respectivas conexiones, por lo que solo ofrece una localización aproximada de las áreas del encéfalo que participan en una determinada función cerebral.

En la actualidad existen numerosos estudios basados en neuroimagen y relacionados con pruebas de ejercicios numéricos de todo tipo. En el año 2004, Stanislas Dehaene, del Centro Neurospin de París, comparó los hallazgos de los experimentos que se habían llevado a cabo en ese ámbito hasta entonces, incluidos los suyos propios. El trabajo arrojó a la luz un modelo coherente y constante. No importa si estimamos cantidades, observamos números de manera consciente o inconsciente, o si gestionamos los símbolos numéricos o los términos verbales asociados; en todos los casos se mantiene una constante: siempre se activan áreas del lóbulo parietal posterior y de la parte anterior del prosencéfalo.

En 2009, nuestro equipo demostró, gracias a la IRMf, que las proporciones y los quebrados también se procesan en dichas áreas. Desde la perspectiva del diseño neuroanatómico se corresponden con las zonas de sensibilidad numérica del cerebro de los monos. Tales áreas se han desarrollado a



CORTESÍA DEL AUTOR

partir de una estructura común originaria, por lo que reciben el nombre de áreas homólogas.

Presumiblemente, estas zonas cerebrales servían en el pasado para el manejo de las cantidades y se desarrollaron a lo largo de la evolución de los humanos para representar números de manera precisa. De hecho, el lenguaje resulta imprescindible, ya que solo si se cuenta con símbolos se puede calcular con exactitud. El psicólogo cognitivo Justin Halberda y sus colaboradores de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, demostraron en 2008 que nuestro preciso sistema de cálculo no funciona de manera autónoma: necesita los procesos de estimación. Para su experimento seleccionaron a escolares capaces de contar con especial precisión: estos resolvían mejor los ejercicios de matemáticas que otros niños menos dotados para la estimación de cantidades. Antes de la prueba, todos los probandos obtuvieron resultados cognitivos equivalentes en los test de inteligencia y lenguaje.

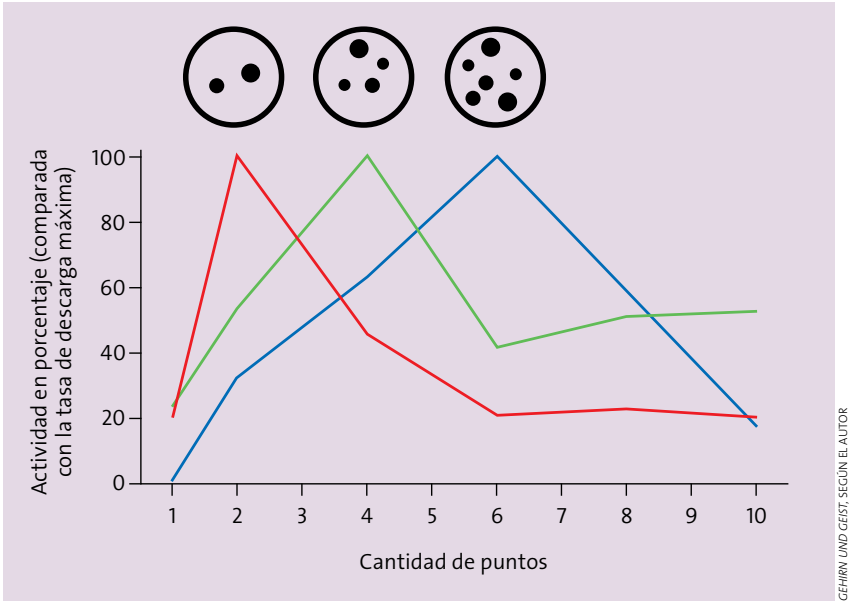
En numerosas situaciones de la vida cotidiana tomamos decisiones basándonos en reglas de cálculo sencillas, al igual que las leonas cuando

ÁREAS CEREBRALES PARA LA ARITMÉTICA

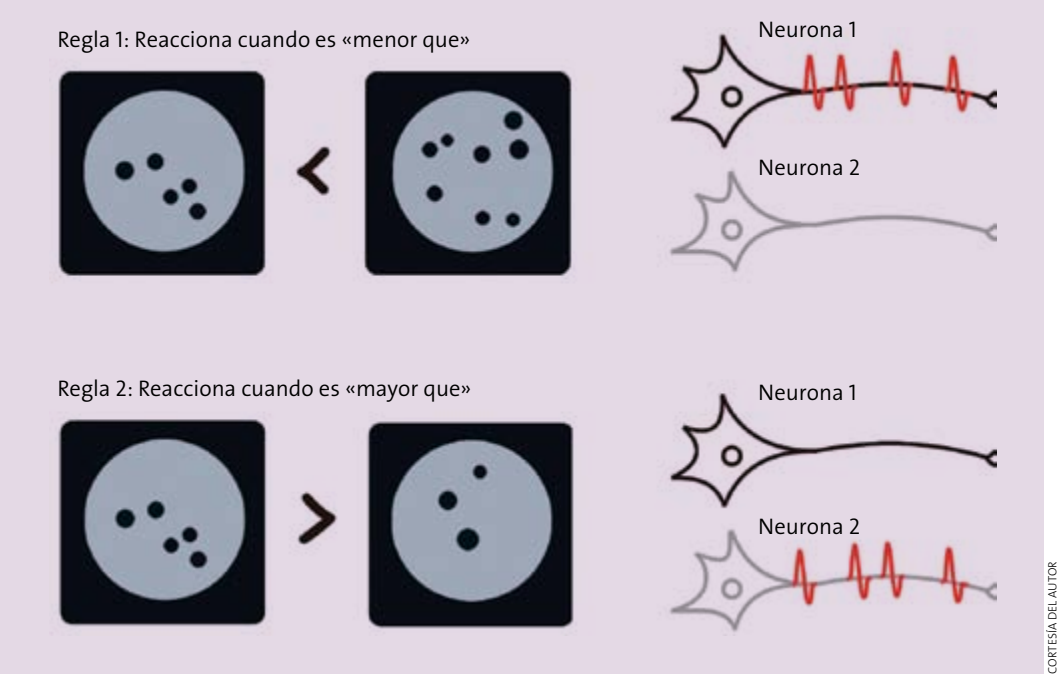
En el cerebro de los macacos rhesus existen neuronas que solo reaccionan cuando los animales memorizan un número en particular. Tales neuronas se hallan en un área del prosencéfalo (*zona amarilla a la derecha*), así como en el surco intraparietal (*pequeña zona a la izquierda*).

NEURONAS CON NÚMEROS PREFERIDOS

Las células nerviosas de los lóbulos frontal y parietal del cerebro de los primates se hallan programadas para tener sensibilidad específica ante determinados números. Algunas responden con mayor intensidad cuando el primate memoriza una imagen con dos puntos (*línea roja*), mientras que otras neuronas «prefieren» el seis (*azul*). Sin embargo, la codificación llevada a cabo por esas neuronas no es del todo específica, pues también se activan ligeramente cuando se presentan cantidades contiguas.



GEHIRN UND GEIST, SEGÚN EL AUTOR



CORTESÍA DEL AUTOR

ORDENAR CON CLARIDAD

Algunas neuronas del prosencéfalo del macaco rhesus son capaces de realizar operaciones de cálculo sencillas. Unas (*neurona 1, arriba*) reaccionan con especial intensidad cuando los animales deben apretar un botón si la cantidad de puntos es «menor que» la de referencia (*1*). Si, por el contrario, su respuesta debe basarse en la regla «mayor que» (*2*), se activan más otras neuronas (*neurona 2, abajo*).

escuchan el rugido de la manada amenazante y actúan en consecuencia. En función de si su grupo es más o menos numeroso que el contrario deciden atacar o retirarse. Los animales toman decisiones basándose en los criterios «mayor que» o «menor que». Dichas conclusiones no solo revisten importancia para el comportamiento en la toma de decisiones, sino que fundamentan la capacidad de ejecutar operaciones matemáticas. Por ese motivo, los colegiales aprenden en un inicio actividades de lógica (como la comparativa de tamaños) antes de dedicarse a ejercicios matemáticos.

¿Mayor o menor?

En 2010, nuestro equipo demostró cómo las células cerebrales son capaces de procesar dichas reglas básicas. Para ello entrenamos a macacos rhesus para que supieran comparar cantidades según determinadas reglas. Los animales debían observar en un monitor una cantidad de puntos que, tras una pequeña pausa, cambiaba. Los monos tenían que aplicar la regla «mayor que» y apretar un botón cuando el segundo patrón contenía mayor cantidad de puntos que la primera imagen. Si respondían de forma incorrecta, no obtenían recompensa. En el caso de la regla «menor que» debían reaccionar ante cantidades más pequeñas. Dado que el número de referencia, así como el principio de cantidad que debían aplicar variaban, los animales debían permanecer concentrados. Mientras comparaban los patrones de puntos que aparecían de forma consecutiva en pantalla, se les medía la actividad neuronal. Observamos neuronas de la corteza prefrontal que respondían de forma diferenciada: algunas se activaban solo cuando los animales seguían la regla «mayor que»; otras exclusivamente al aplicar la regla «menor que».

En conclusión, el cerebro de los primates posee neuronas especializadas en reglas de cálculo simples, las cuales se hallan en el prosencéfalo, el máximo centro de control cognitivo que nos permite desarrollar razonamientos lógicos. Por otra parte, los hallazgos sobre el sentido numérico contribuyen al conocimiento de las bases neurobiológicas del pensamiento abstracto.

Andreas Nieder *es profesor de fisiología animal en el Instituto de Neurobiología de la Universidad de Tubinga.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 56

Para saber más

Cortical areas differentially involved in multiplication and subtraction: A functional magnetic resonance imaging study and correlation with a case of selective acalculia. K. M. Lee en *Annals of Neurology*, vol. 48, págs. 657-661, 2000.

Temporal and spatial enumeration processes in the primate parietal cortex. A. Nieder et al. en *Science*, vol. 313, págs. 1431-1435, 2006.

Notation-independent representation of fractions in the human parietal cortex. S. N. Jacob y A.Nieder en *Journal of Neuroscience*, vol. 29, págs. 4652-4657, 2009.

Representation of number in the brain. A. Nieder y S. Dehaene en *Annual Review of Neuroscience*, vol. 32, págs. 185-208, 2009.

Basic mathematical rules are encoded by primate prefrontal cortex neurons. S. Bongard y A. Nieder en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, págs. 2277-2282, 2010.

Neuronas especulares

Lo hagamos nosotros o veamos a otros hacerlo, se activan en nuestro cerebro determinadas neuronas. ¿Les debemos a esas células el don de podernos compenetrar con otros humanos?

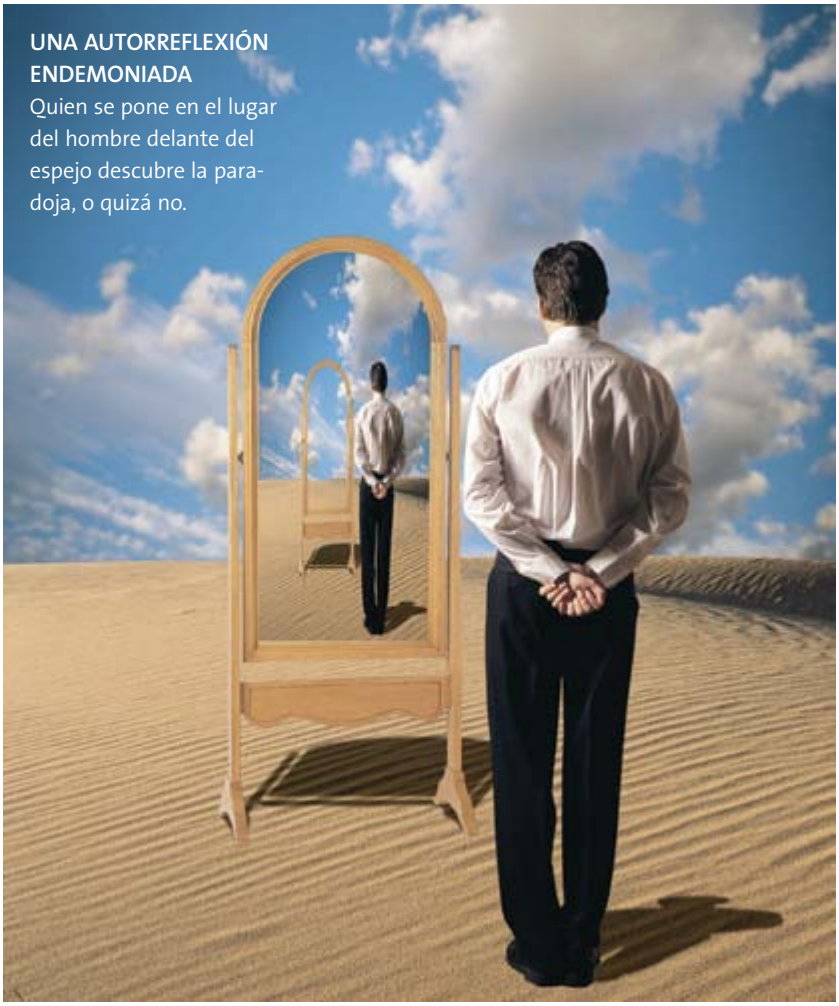
STEVE AYAN

En lo alto de la carpa del circo se balancea un acróbata sobre el alambre. De pronto, le resbala un pie y, por un segundo, pierde el equilibrio. A los espectadores se les corta el aliento y su pulso se acelera, como si fueran ellos los que estuvieran allá arriba balanceándose nerviosos. Aunque los espectadores no corren ningún riesgo, sufren intensamente. ¿En qué reside el secreto de esta capacidad humana de sintonía?

Cuando al principio de los noventa del siglo pasado, un equipo científico de Parma investigaba el control de movimientos de los simios, no podían sospechar que darían con la respuesta a esa pregunta. En su afortunado descubrimiento seminal intervino el azar. Psicólogos y filósofos siguen debatiendo sobre la interpretación correcta.

Los neurobiólogos del ensayo, dirigidos por Giacomo Rizzolatti, habían entrenado a los simios a agarrar objetos concretos, por ejemplo, un tarugo de madera. Un microelectrodo, implantado en el cerebro, registraba la actividad eléctrica de cada una de las neuronas de la corteza premotora. En esta región cerebral —y eso era todo lo que sabía la ciencia en ese momento— se planean e inician los movimientos.

Cierto día en que Rizzolatti ponía el tarugo al alcance de un mono ya cableado, sucedió algo desconcertante: se disparó de repente el aparato de medición. El investigador se sorprendió: ¿Por qué se ha disparado la neurona «pinchada», si el animal está ahí sentado sin moverse? ¿Fallo del aparato? Pero el efecto se pudo repetir a voluntad y las células nerviosas vecinas mostraban el mismo comportamiento inesperado: se activaban sin que el mono moviera un solo dedo; bastaba con que viera que otro realizaba la acción.



UNA AUTORREFLEXIÓN ENDEMONIADA
Quien se pone en el lugar del hombre delante del espejo descubre la paradoja, o quizá no.

SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT

Los científicos italianos habían dado con un tipo de neuronas, desconocidas hasta ese momento. Las denominaron «neuronas especulares». Las caracteriza que no reaccionan ni al asir sin objetivo, ni a solo el objeto que se ha de agarrar. Solo cuando se ven juntas ambas cosas (la acción y su objetivo), se activan las células. Sucedía como si las células representaran el propósito ligado al movimiento. Al parecer, los simios estaban en si-

EN SÍNTESIS

Propósitos compartidos

1 Las neuronas especulares o espejo posibilitan la comprensión de las intenciones de otras personas.

2 En el cerebro humano, estas neuronas se encuentran en el área de Broca.

3 Cualquier forma de comprensión interpersonal se basa en el entendimiento de los motivos de movimiento de los demás, según la teoría de la copia compartida.

tuación de reconocer la intención de una acción, recapitulándola internamente.

Científicos exultantes

La publicación de estos resultados desató en 1996 un entusiasmo desbordante entre los especialistas. «Estoy convencido de que las neuronas especulares desempeñarán en psicología un papel semejante al que ha tenido en biología la descodificación de la estructura del ADN», profetizaba Vilayanur Ramachandran, director del Centro para el Cerebro y la Cognición de la Universidad de California en San Diego. La exultación se debía a que, por primera vez, se había encontrado una conexión directa entre percepción y acción que prometía explicar muchos fenómenos hasta entonces inexplicables.

«Las neuronas especulares nos posibilitan comprender las intenciones de otras personas», opina Vittorio Gallese, de la Universidad de Parma y uno de los descubridores. Cree que el complejo sistema de tales células presta al ser humano la capacidad de ponerse en el lugar de otros y de leer sus pensamientos y sentimientos, algo que solemos hacer de continuo y no solo en el circo.

Junto con Thomas Metzinger, Gallese formuló la teoría de la «copia compartida»: cualquier forma de comprensión interpersonal se basa en que captamos los motivos del movimiento de los demás. Para lograrlo, los circuitos neuronales simulan subliminalmente las acciones completas que observamos. Este reflejo nos lleva a que nos identifiquemos con los otros; actor y observador se hallan en estados neuronales muy semejantes.

La suposición de que el activo ponerse en lugar de otro es la base de todo intercambio social tiene una larga tradición filosófica. Bajo el concepto de empatía o capacidad de compenetración, esta capacidad humana ha atraído, sobre todo desde inicios del siglo XX, a grandes pensadores, como Edmund Husserl (1859-1938), que vio en ella la solución del problema de la «intersubjetividad», la cuestión de por qué podemos, pese a ser individuos autónomos, comprendernos unos a otros.

La teoría de la copia compartida representa, pues, la variante moderna de un pensamiento antiguo. El trabajo conjunto de Gallese y Metzinger es, por tanto, digno de mención, porque en este caso se esfuerzan de consuno investigadores del cerebro y filósofos en sondear con el pensamiento un descubrimiento neurocientífico. Para ambos, se trata de fundamentar empíricamente reflexiones teóricas.

Origen del lenguaje

Una observación empírica podría ser la siguiente: la región F5 de la corteza premotora de los primates, en la que se descubrían por primera vez las neuronas especulares o espejo, corresponde en el cerebro humano al área de Broca, que es competente en el lenguaje o, con mayor precisión, en la producción de sonidos lingüísticos. Pacientes con daños cerebrales, a quienes falla esta zona, no pueden, en casos extremos, expresar frases con sentido.

En algún punto en el curso de la historia humana, dicha región cerebral debe haber asumido esa función. Esto hace suponer que nuestra capacidad lingüística podría haberse desarrollado a partir de la imitación de gestos motores sencillos, como el rechinar de dientes o arrugar la nariz. Estos gestos se habrían transformado en signos lingüísticos, cuando nuestros remotos antepasados ligaron determinados intentos de acción, por ejemplo, con «¡Quita de ahí, si no te muerdo!» o «¡No comer, es venenoso!».

Para entender tales mensajes, el hombre primitivo debió realizar internamente los gestos de su «interlocutor» y deducir de ese modo su sentido. Más tarde, se acompañarían de sonidos articulados, y así nació el primer sistema abstracto de signos. Con todo, las neuronas especulares no bastan, por sí solas, para explicar este logro cultural; al fin y al cabo, los monos no son capaces de intercambiar palabras entre ellos. Pero esas células pudieron constituir una condición fundamental para la adquisición del lenguaje humano.

Gallese y Metzinger adujeron más pruebas de su teoría; así, los síndromes neuropsicológicos de

¡BIEN HECHO!
Acaba de nacer y el lactante ya saca la lengua, si se le enseña. A su edad, la imitación es media vida.

A. N. MELTZOFF Y E. FERORELLI

los pacientes de ecopraxia y ecolalia. Los afectados con lesiones cerebrales imitan mecánicamente los movimientos o las expresiones lingüísticas de las personas de su entorno. «Al parecer —explica Gallese— puede dejar de funcionar la inhibición motora, que, en condiciones normales, suele impedir que la simulación interna lleve a acciones motoras.»

En cambio, en una fase concreta de la vida aparece ya plena de sentido esta fusión del «yo» y el «tú»: en la primera infancia. Lo demostraron los test de imitación de Andrew Meltzoff, de la Universidad de Washington en Seattle; los lactantes, pocas horas después del nacimiento, imitan la mímica de los adultos: si el padre les saca la lengua, los recién nacidos lo remedan con cierto éxito, por más que el crío no ha movido antes los correspondientes músculos de la cara.

De acuerdo con la teoría de la copia compartida, a este comportamiento le corresponde un significado particular: a través de la imitación motora arbitraria, los niños ejercitan no solo sus propias posibilidades de expresión, sino que empiezan también a aprender a captarse como sujetos agentes. El lactante infiere, por así decir, de la coincidencia de lo percibido con la conducta propia, «¡Soy como tú!». Su autoconsciencia, que empieza a apuntar, se enraíza, pues, profundamente en sus reacciones motoras reflejas.

Contra el solipsismo

Wolfgang Prinz, del Instituto Max Planck de Neurociencias y Ciencias Cognitivas en Múnich, considera que esta interpretación es plausible. Pero no resulta fácil confirmarla por vía experimental. Los datos obtenidos en su laboratorio señalan, al menos, que los lactantes podrían reconocer las intenciones de los otros, antes incluso de que ellos mismos se propongan acciones con un objetivo determinado. Al parecer, las configuran por observación e imitación.

¿Es la simulación interna de acciones y lecturas del pensamiento el fundamento de nuestro yo? Si fuera así, colocaría en una posición difícil al solipsismo (concepción del ser humano como un ser racional aislado). Nuestra capacidad mental empezaría a desarrollarse en el intercambio social.

Pero ¿no se sigue de esto que nosotros solo comprendemos a nuestros prójimos cuando podemos copiar internamente su comportamiento? «No necesariamente —opina Gallese—. Aun cuando no nos podemos representar qué es, por ejemplo, ser ciego, con todo colegimos qué significa. Nos ayudan los conceptos abstractos del lenguaje. El resto es trabajo de la fantasía.»

ISTOCKPHOTO / HAYDEN BIRD

ESCUCHA, CARIÑO
Es verdad que no pueden hablar, pero en el «haz como si», los orangutanes están muy avanzados.

El caso contrario (descubrir propósitos allí donde no los hay) podría ser igualmente un efecto secundario del mecanismo especular. En cualquier caso, nuestro pensamiento está muy marcado por el antropomorfismo que nos guía: los perros son «fieles», el sol «sonríe» o el tiempo «huye»; atribuimos por doquier a animales y plantas, a objetos inanimados y a conceptos abstractos cualidades que nos son propias. Parece que ayuda a entender el mundo, si lo situamos en una dimensión humana e interpretamos todos los sucesos que acaecen en él como actos de voluntad.

De la teoría de la copia compartida se deducen también consecuencias prácticas. Por ejemplo, parece que algunos trastornos psíquicos, que estamos lejos de comprender hoy, se ven bajo otra luz: la incapacidad de los autistas de relacionarse con otros humanos podría guardar relación con un defecto en las neuronas espejo. Sostiene Gallese que «es mucho más fácil separar "yo" y "tú" que salvar el abismo entre ambos».

La investigación de las neuronas especulares y su función en el pensamiento humano está todavía en sus comienzos. Permite aclarar en qué zonas cerebrales se sitúan y cómo se conectan con otras áreas. De momento, la teoría de Gallese y Metzinger, por fascinante que pueda resultar, pertenece al reino de la especulación; hasta que quizás un día la fortuna vuelva a acudir en ayuda de la ciencia.

Steve Ayan *es redactor jefe de* Gehirn und Geist*, edición alemana de* Mente y cerebro.

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 8

GLOSARIO

- Antropomorfismo: humanización; atribución de pensamiento y conducta humanos.
- Empatía: capacidad de ponerse en el lugar de otra persona, en su manera de pensar, sentir y decidir.
- Intencionalidad: propósito o intención; característica básica de la consciencia, voluntad que se dirige a un fin.
- Intersubjetividad: problema de la teoría cognitiva; ¿cómo llegan dos sujetos a una comprensión mutua?
- Solipsismo: posición filosófica, que contempla la consciencia individual como totalmente aislada del entorno; solo existe el propio yo.

Para saber más

Neuronas espejo. R. Giacomo, L. Fogassi y V. Gallese en *Investigación y Ciencia*, n.º 364, enero de 2007.

El descubrimiento del otro. K. Gasschlar en *Mente y cerebro*, n.º 23, marzo/abril de 2007.

Inteligencia y mielina

¿Por qué unos son más inteligentes que otros? Todo indica que ciertas cualidades especiales de las neuronas cerebrales desempeñan un papel fundamental

ALJOSCHA C. NEUBAUER

Entre otros factores distintivos, el siglo XX se caracterizó por la importancia dada a la investigación de la inteligencia. Los psicólogos pusieron particular empeño en definir y medir esta fascinante facultad del ser humano. Abordaron la estructura de la inteligencia y su contribución al éxito profesional y personal de los individuos. Pero quienes investigan el coeficiente intelectual ¿saben qué es la inteligencia? A duras penas. Además, habrían de entender también cómo surge. En este sentido, nuestros conocimientos sobre las bases anatómicas y fisiológicas de la inteligencia resultan pálidos si se comparan con los conocimientos adquiridos por los psicólogos.

¿Por qué la inteligencia varía de una persona a otra? ¿Qué importan más, los genes o los factores ambientales? Los estudios con gemelos y con niños adoptados permiten responder en buena medida a estas preguntas. Genes y factores ambientales, dentro y fuera de la familia, influyen sobre la inteligencia. En los niños y adolescentes la influencia de la herencia es del 50 por ciento y la del ambiente algo menor; el resto se atribuye a errores de cálculo. Conforme aumenta la edad, van dominando los genes de un modo creciente. Las investigaciones realizadas en personas mayores de 60 años permiten entrever que el coeficiente intelectual es hereditario en aproximadamente un 80 por ciento.

La búsqueda individualizada de «genes de inteligencia» se halla todavía en pañales. No se ha conseguido aún identificar siquiera los genes que permitan separar las personas en razón de su inteligencia. En algunos casos aislados se pueden diferenciar determinadas personas de particular inteligencia dentro de un árbol genealógico; sin embargo, otros estudios llegan a la conclusión opuesta.

La memoria RAM

Desde hace más de dos decenios, se viene trabajado en averiguar si los «cerebros inteligentes» pueden procesar informaciones con una mayor rapidez, a la manera de los ordenadores de última

Leonardo da Vinci

Galileo Galilei

Isaac Newton

Immanuel Kant

TODOS LOS RETRATOS: WIKIMEDIA COMMONS / DOMINIO PÚBLICO

generación. Hipótesis que hemos comprobado en la Universidad de Graz y se ha ratificado también en otros centros. Las personas más inteligentes pueden captar con mayor celeridad informaciones procedentes del mundo exterior, almacenarlas en la memoria a corto plazo y desde allí recuperarlas; asimismo recuperan con mayor prontitud conocimientos almacenados en la memoria a largo plazo. La analogía con el ordenador puede llevarse todavía más lejos: según Werner Wittmann, de la Universidad de Mannheim, las personas más inteligentes tienen también una mayor capacidad de memoria de trabajo.

Con métodos fisiológicos se pretende descubrir, además, si el cerebro de las personas inteligentes procesa informaciones con mayor rapidez. En este sentido se habían investigado las corrientes eléctricas en el cerebro ante estímulos sencillos; así, un destello luminoso o un breve sonido. Pero se llegó a resultados discordantes; unos estudios confirmaron la hipótesis y otros no encontraban diferencia alguna entre personas con diversos grados de inteligencia. Probablemente aquí desempeñe un papel importante el área cerebral donde se mida la actividad eléctrica.

Según parece, entre las personas listas y las torpes hay diferencias por lo que a la distribución espacial de la actividad eléctrica encefálica concierne; sobre todo, en la corteza cerebral. Con un moderno método de registro gráfico —una variante de la electroencefalografía (EEG)— pudimos demostrar en el Instituto de Psicología de la Universidad de Graz que el cerebro de las personas más inteligentes, cuando procesan tareas cognitivas, exhibe una actividad eléctrica general menor, aunque más focalizada. Los menos inteligentes han de forzar su cerebro en el transcurso del tiempo y activar regiones que en realidad no tienen nada que ver con el procesamiento de la tarea en cuestión, como se evidencia en los test de inteligencia.

Por otra parte, los más inteligentes parecen estar en mejores condiciones de concentrar los recursos energéticos del encéfalo en las áreas corticales necesarias para ejecutar la misión impuesta. Abonan esta idea los estudios de Richard Haier, del centro de formación de imágenes cerebrales adscrito a la Universidad de California en Irvine. Haier midió el metabolismo cerebral durante la actividad intelectual de los individuos sometidos al ensayo. Por esa vía demostró que los más inteligentes consumían menos energía en su cerebro. Haier lo explica mediante la hipótesis del rendimiento neural: para solucionar un problema, las personas más inteligentes activan menos neuronas, presumiblemente solo las necesarias para procesar la tarea pretendida. Por el contrario, las personas menos inteligentes activan, además, otras neuronas del entorno, innecesarias para solucionar el problema, lo que puede incluso constituir un obstáculo.

Con estos hallazgos, los investigadores pueden describir mejor las diferencias entre cerebros con diversos grados de inteligencia, pero no pueden explicarlas. Por eso recurren a las observaciones anatómicas. Y se preguntan: ¿Hay algún tipo de área especial del cerebro que determine decisivamente la inteligencia de una persona o se distinguen los cerebros inteligentes por ciertas propiedades generales? La búsqueda de centros

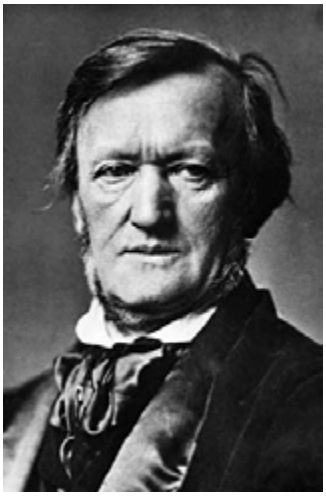
EN SÍNTESIS

Dónde está la diferencia

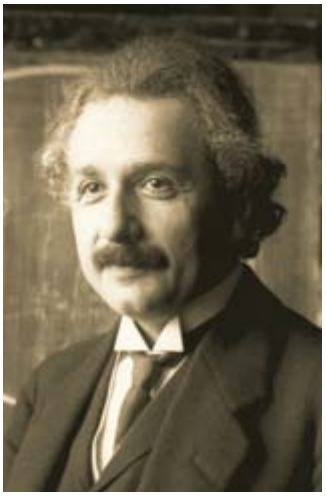
1 La investigación con gemelos y niños adoptados ha revelado que genes y factores ambientales influyen sobre la inteligencia. Los genes ganan terreno con la edad.

2 Las personas más inteligentes captan las informaciones, las almacenan en la memoria a largo y a corto plazo y las recuperan con mayor celeridad.

3 La distribución espacial de la actividad eléctrica encefálica, así como el proceso de mielinización, podrían desempeñar una función relevante en la inteligencia, mas no se puede reducir dicha capacidad a unas pocas causas.



Richard Wagner



Albert Einstein

Stanley Kubrick

MENTES PRIVILEGIADAS
¿Tienen los cerebros de estos científicos y artistas algo en común que les haya permitido sus extraordinarias creaciones intelectuales?

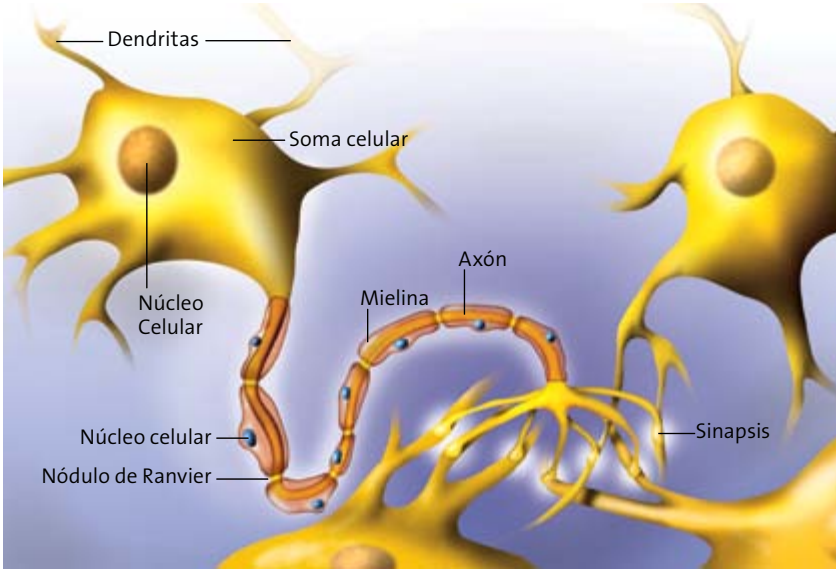
particulares de la inteligencia ha resultado infructuosa. En consecuencia, se plantea como hipótesis la segunda parte de la pregunta: las diferencias de inteligencia general hay que atribuirlas a las propiedades biológicas de la totalidad del cerebro y no al mejor o peor funcionamiento de una zona determinada.

La clave para la explicación biológica de la inteligencia radica probablemente en el modo en que las informaciones fluyen en el cerebro. Deben, asimismo, tenerse en cuenta los procesos que ocurren en cada neurona en particular: la información es captada por las dendritas, que se hallan relacionadas con otras neuronas a través de las sinapsis. Los impulsos eléctricos pasan de las dendritas al soma celular; desde aquí, a través del axón, a otras neuronas. También las sinapsis unen neuronas. Los axones están rodeados más o menos completamente por una capa aislante, la mielina. La parte proximal (presináptica) de la sinapsis es estimulada por impulsos eléctricos y libera neurotransmisores. Estas sustancias, a su vez, originan en la neurona siguiente (postsináptica) un nuevo impulso eléctrico, que va propagándose.

Así pues, las diferencias de inteligencia entre las personas pueden depender de los siguientes factores:

- número de neuronas,
- número de dendritas,
- número de uniones sinápticas o
- grado de mielinización (aislamiento) de los axones.

SOPORTE DE LA INTELIGENCIA
Las células nerviosas constituyen una densa red.



THOMAS BRAUN

Aunque no cabe descartar de antemano las dos primeras posibilidades, disponemos de modelos muy convincentes que hablan a favor de la tercera y cuarta alternativas. La hipótesis de la poda neuronal de Richard Haier concede una gran importancia al número de sinapsis cerebrales. La hipótesis mielínica, por el contrario, se centra en el grado de aislamiento de los axones en el cerebro. Esta hipótesis se remonta a Edward M. Miller, economista de la Universidad de Nueva Orleans que también publicó sobre cuestiones relacionadas con el desarrollo de la inteligencia humana. Hasta el presente no existen demostraciones experimentales que apoyen ninguno de los modelos, a buen seguro porque todavía no disponemos de apropiados métodos de investigación in vivo en humanos.

La capa aislante de los axones en el cerebro humano (la mielina) facilita la transmisión del estímulo en el cerebro, por varias razones: el estímulo se propaga más rápidamente, la señal se debilita menos a lo largo del prolongado camino que ha de recorrer y existe una menor interferencia mutua entre neuronas. A consecuencia de todo ello, la señal eléctrica se propaga a mayor velocidad y con menos interferencias.

Si los axones cerebrales de las personas inteligentes están más mielinizados, es decir, mejor aislados, tendríamos buenas razones para explicar los resultados de algunos de los experimentos antes mencionados:

- la propagación más rápida de los estímulos posibilitaría una reacción también más célere de los cerebros inteligentes en los ensayos que miden las corrientes cerebrales, lo que explicaría la mayor velocidad de procesamiento demostrada en los ensayos que miden el tiempo de reacción;
- las menores pérdidas durante la transmisión de los impulsos podrían ser la razón del menor consumo energético en el metabolismo cerebral de las personas más inteligentes;
- el hecho de que las neuronas tengan una menor interferencia mutua explicaría que las actividades de los cerebros más inteligentes se hallen espacialmente más focalizadas, y finalmente,
- una disminución de los errores en la transmisión de la información significaría menores errores cognoscitivos y, por lo tanto, mayor inteligencia.

En favor de esta teoría habla un dato de observación: a lo largo de la vida, el proceso de mielinización se desarrolla de forma paralela al aumento de la velocidad de procesamiento de la información y de la propia inteligencia. La persona no viene al mundo con unos axones perfectamente aislados; la mielina se va formando a lo largo de la infancia. En la edad avanzada, por el contrario, parece ser que este aislamiento va debilitándose: los axones se desmielinizan.

La velocidad de procesamiento de la información aumenta también hasta la adolescencia, como demuestran la electrofisiología y el comportamiento. Luego, permanece constante durante un tiempo, para terminar descendiendo en la edad avanzada. Las investigaciones psicológicas presentan una evolución temporal parecida por lo que respecta a la inteligencia: va aumentando con la edad hasta los 15 o 20 años y luego retrocede a partir de los 65 o 70 años. Así pues, el grado de mielinización de las vías nerviosas del cerebro podría determinar la capacidad de rendimiento intelectual de la persona humana.

Inteligencia y lactancia

El segundo estudio, muy prometedor, para explicar, desde un punto biológico la inteligencia, se centra en el número de sinapsis existentes en el cerebro. También aquí desempeña un papel importante el desarrollo: las uniones sinápticas entre las neuronas van presentándose progresivamente a lo largo de los primeros años de la vida, estimuladas por los procesos de aprendizaje y el intercambio con el entorno.

Pero, a partir de entonces, el número de estas uniones no permanece constante, sino que vuelve a bajar desde del quinto año de vida hasta la pubertad. Se sospecha la intervención aquí de una suerte de poda neural. Las uniones sinápticas entre neuronas que no se utilizan se suprimen o se dejan de lado. En definitiva, el mantenimiento de estas sinapsis supone un consumo inútil de energía. Tal suposición ha recibido el respaldo de estudios con técnicas de formación de imágenes: el metabolismo cerebral global va aumentando constantemente durante los primeros cinco años de vida y luego disminuye. El intercambio energético del cerebro de un adulto es aproximadamente la mitad que el de un niño de cinco años.

Este hecho, por sí solo, no puede explicar las diferencias individuales de inteligencia. Debe prestarse también atención a los resultados obtenidos en la investigación en personas con déficits del desarrollo intelectual, centrada en el metabolismo y en el número de uniones sinápticas. Estas personas revelaban un mayor metabolismo cerebral y un mayor número de sinapsis. Probablemente, dicha poda neural no opera con eficacia suficiente en los déficits de desarrollo intelectual, en el síndrome de Down o en el autismo. Por eso se registra un excesivo número de sinapsis, que consumen demasiada energía e impiden que la actividad cerebral se centre en las áreas esenciales, factor indispensable para un buen rendimiento cognitivo.

Lo mismo que en la hipótesis de la mielina, aquí nos movemos también en el ámbito de la especulación. Los métodos de investigación neurológica disponibles para medir el grado de mielinización y el número de sinapsis no pueden aplicarse con suficiente grado de fiabilidad in vivo. Solo sirven para el estudio de la pieza anatómica obtenida en la necropsia. Tal vez el extraordinario desarrollo que están experimentando las técnicas médicas permita un día poner a prueba directamente esta hipótesis. Si se confirmara, habríamos dado un paso de gigante hacia el conocimiento de la inteligencia.

Estas explicaciones biológicas podrían tener múltiples efectos, no solo sobre el estudio de la inteligencia desde una óptica psicológica, sino también sobre la sociedad. Pensemos en las consecuencias difícilmente previsibles que tal biologización de la inteligencia traería para nuestra propia imagen y nuestro quehacer diario. Si se confirmara la hipótesis de la mielinización, la defensa de la lactancia natural recibiría un sólido respaldo, toda vez que la leche materna parece contener los ácidos grasos necesarios para la formación de la mielina, a diferencia de lo que ocurre con las leches artificiales.

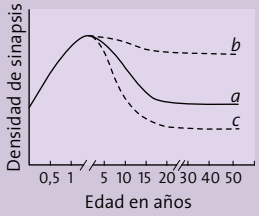
En todo caso, el fenómeno de la inteligencia es demasiado complejo para poderlo reducir a unas pocas causas. No es, pues, de esperar que los test psicológicos para medir el coeficiente intelectual se vean pronto sustituidos por la determinación del grado de mielinización o el número de sinapsis.

Aljoscha C. Neubauer *enseña e investiga en el Instituto de Psicología de la Universidad de Graz.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 2

Brote primaveral en la pubertad

Las personas con déficit intelectual (*b*), las que tienen una inteligencia normal (*a*) y las superdotadas (*c*) presentan perfiles diferentes de poda neural de las uniones sinápticas a lo largo del tiempo: las personas más inteligentes «limpian» su cerebro con particular intensidad en la pubertad. Debido a ello, sus cerebros, por una parte, consumen en total menos energía y, por otra, las actividades de la corteza pueden concentrarse mejor en las áreas necesarias.



THOMAS BRAUN

Para saber más

La mielina. L. Mateu en *Investigación y Ciencia*, n.º 131, agosto de 1987.

¿Qué función cumple la sustancia blanca? R. D. Fields en *Investigación y Ciencia*, n.º 380, mayo de 2008.

Memoria cartográfica

El descubrimiento de ciertas neuronas localizadoras, llamadas células reticulares, ha renovado la neurociencia

JAMES A. KNIERIM

EN SÍNTESIS

Saber dónde nos encontramos

1 Las ratas (y presumiblemente los humanos) poseen en el cerebro miles de células reticulares, que registran los movimientos del animal dentro de su entorno.

2 Cada célula reticular proyecta una celosía virtual triangulada a través de su entorno. Se excita cuando la rata está en cualquier vértice de triángulo.

3 Cada vez que la rata se mueve, anuncia su localización en múltiples retículas; las células reticulares registran así colectivamente la localización de la rata y su trayectoria.

4 Las células reticulares pueblan áreas corticales próximas al hipocampo, un centro de la memoria. Muchos investigadores creen que los datos espaciales de estas células permiten que el hipocampo construya el contexto necesario para formar y almacenar la memoria autobiográfica.

Lenny, el protagonista de *Memento*, famosa película de suspense del año 2001, sufría una lesión cerebral que le impedía recordar sucesos durante más de un minuto. Este tipo de amnesia, de grado anterior o anterógrada, es conocida por los neurólogos. Quienes la padecen recuerdan episodios de su vida anteriores a la lesión, pero no pueden mantener memoria de ningún evento que haya ocurrido después. Para ellos, su historia personal acaba poco antes de iniciarse su trastorno.

Probablemente Lenny debía ese trastorno a una lesión del hipocampo, par de estructuras cerebrales de importancia crítica para la memoria. Tras décadas de investigación neurológica, parece claro que el hipocampo y la corteza cerebral que lo rodea no se limitan a ordenar en el tiempo los sucesos de nuestra vida. Además, junto con las células reticulares, un conjunto de células descubiertas en la corteza cercana, guarda también registro de nuestros movimientos por el espacio. Y de este modo, suministra un vasto entorno de información que sirve de contexto para colocar los hechos acaecidos. De ahí surge un cuadro de importancia histórica, mucho más que una curiosidad atractiva.

¿Qué proceso exacto sigue el cerebro para crear y almacenar la memoria autobiográfica? Durante siglos la pregunta ha fascinado a científicos, filósofos y escritores, pero hasta mediado el siglo pasado no se identificó un área cerebral claramente imprescindible para tales funciones: el hipocampo. El papel de esta estructura se descubrió en 1953, cuando William Scoville, cirujano de Hartford, extirpó la mayor parte del hipocampo de un paciente afectado de ataques epilépticos que amenazaban su vida; observó más tarde que le había dejado incapaz de formar nuevos recuerdos conscientes. Desde entonces, el caso de aquel paciente, unido a una extensa investigación sobre animales, ha establecido con firmeza que el hipocampo actúa a la manera de mecanismo codificador de la memoria, registrando el discurrir de nuestra vida.

En los años setenta, otro descubrimiento inspiró la teoría de que el hipocampo codifica nuestro movimiento espacial. En 1971, John O'Keefe y Jonathan Dostrovsky, del Colegio Universitario de Londres, encontraron que las neuronas del hipocampo presentaban un modelo de activación específico del lugar. Es decir, había «células de lugar». Así llamó O'Keefe a estas neuronas del hipocampo, que emitirían repentinamente potenciales de acción (impulsos eléctricos que las neuronas utilizan para comunicarse) siempre que una rata ocupara un lugar específico, para permanecer silentes si el animal se hallaba en cualquier otro sitio. Así pues, cada célula de lugar se activará solo en una localización, a semejanza de una alarma antirrobo conectada a una baldosa del vestíbulo. Se han notificado resultados similares en otras especies, humana incluida.

Hallazgos tan notables impulsaron a O'Keefe y Lynn Nadel, de la Universidad de Arizona, a proponer que el hipocampo era la sede neural de un «mapa cognitivo» del entorno. Sostenían que las células de lugar hipocampales organizan los diversos aspectos de la experiencia dentro del marco de la situación y contexto en que ocurren los sucesos; defendían, además, que ese marco contextual codifica las relaciones entre los diferentes aspectos de un evento, de tal manera que puedan luego recuperarse desde la memoria.

La opinión anterior se ha debatido durante años. Pero se converge en la aportación del hipocampo a un contexto espacial, que es vital para

GETTY IMAGES

EN SU SITIO
¿Depende de los hitos de referencia la memoria, cual si se tratara de un mapa de carreteras? Los hallazgos sobre células reticulares lo atestiguan.

la memoria episódica. Cuando recordamos un hecho del pasado, no solo nos acordamos de las personas, objetos y otros componentes particulares del suceso, sino también del contexto espaciotemporal en el que se produjo; gracias a ello discernimos ese suceso entre episodios parecidos con componentes similares.

Sí, pero *¿cómo?*

Pese a intensos estudios, la ciencia no conseguía desentrañar los propios mecanismos por los que el hipocampo crea la representación contextual de la memoria. Un obstáculo capital ha sido nuestro escaso conocimiento de las zonas del cerebro que suministran información al hipocampo. Los primeros trabajos sugerían que la corteza entorrinal, una zona próxima al hipocampo y justo enfrente del mismo, podría codificar la información espacial de un modo similar al del hipocampo, aunque con precisión menor.

Esta hipótesis ha sido desmentida radicalmente por el asombroso descubrimiento de un sistema de células reticulares en la corteza entorrinal media, descrito en una serie de publicaciones de Edvard Moser, May-Britt Moser y sus colegas, de la Universidad Noruega de Ciencia y Técnica. A diferencia de una célula de lugar, que se excita cuando una rata ocupa un lugar acotado, cada célula reticular se excitará cuando la rata se sitúe en cualquiera de las numerosas localizaciones dispuestas en una retícula hexagonal uniforme. Vendría a ser como si la célula estuviese conectada a un número de losetas de alarma separadas a distancias regulares.

Las localizaciones que activan una célula reticular específica configuran un patrón preciso y repetitivo formado por triángulos equiláteros que constituyen el suelo circundante.

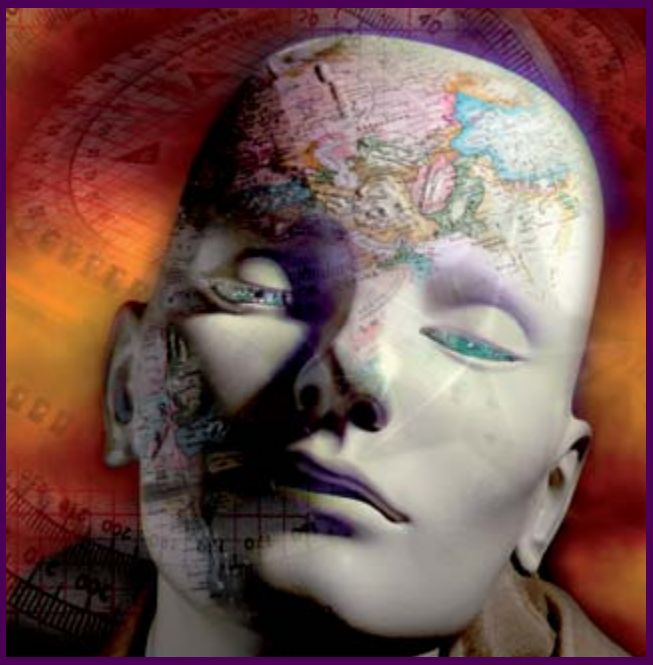
Imaginemos docenas de platos de comer redondos que cubren un suelo con densidad óptima, cada plato rodeado por otros platos equidistantes; tal disposición reduce al mínimo el patrón de excitación vinculado a cada célula reticular. Al desplazarse la rata sobre el suelo, se activa en su cerebro una célula reticular cada vez que pisa cerca del centro de una placa. Otras células reticulares, mientras tanto, persisten asociadas con sus propias retículas hexagonales, que se solapan entre sí. Las retículas de cé-

Preguntas y respuestas

Cartografía de los sueños

¿Hay alguna relación entre la memoria almacenada de los sueños y la actividad de las células reticulares? ¿Se representa lo soñado del mismo modo que la realidad? Los que parecen no recordar nunca sus sueños, ¿es simplemente porque no acceden a esas porciones del mapa espacial mientras duermen?

Es una buena pregunta, responde James J. Knierim. Cuando una rata duerme, las células de lugar del hipocampo a veces se activan en el mismo orden en que lo hacían durante una corta secuencia de conducta cuando estaba despierta. Se cree que el proceso está relacionado con la formación de recuerdos a largo plazo, pues el hipocampo «reproduce» la reciente experiencia de la rata en la neocorteza para un almacenamiento persistente. Es presumible que las células reticulares participen en ese proceso, puesto que actúan como pasarela entre el hipocampo y la neocorteza.



ISTOCKPHOTO / SCOTT HIRKO

Cartografía mítica

Impresiona la relación que parece haber entre las funciones aparentes de las estructuras entorrinales e hipocampales y la propensión humana a proyectar sucesos míticos en paisajes físicos. Los indios de Norteamérica visitan determinados accidentes geográficos para recordar hechos específicos de su historia. Para nosotros, la historia consiste en documentación, pero antes de la escritura era cuestión de memoria: memoria colectiva. La vinculación de la historia a los lugares podría ejercer una función societaria similar a la que desempeñan las células reticulares en las memorias individuales.

A lo anterior responde James J. Knierim. Bien podría haber tal relación entre esas prácticas culturales y las conexiones cerebrales que nos permiten recordar sucesos. Un ejemplo bien conocido es el truco mnemotécnico utilizado en escena para memorizar largas listas de objetos en orden aleatorio. A medida que el público va señalando objetos, el ejecutante los coloca imaginariamente en lugares concretos de una habitación que le sea familiar. Cuando llega el momento de repetir la lista ordenada (hacia adelante o hacia atrás), recorre mentalmente la secuencia de lugares y puede recordar los objetos que su imaginación colocó allí.

El método de asociación de objetos a lugares conocidos era usado habitualmente por griegos y romanos para recordar largos discursos, agrega David Dobbs. Hay sujetos capaces de recordar cadenas aleatorias de números y palabras. Para ello, cierto individuo asociaba las palabras o los números a puntos que le eran familiares a lo largo de los 18 hoyos de su campo de golf favorito. El método lo ha descrito Frances A. Yates en un documentado y atractivo libro llamado *The Art of Memory* (University of Chicago Press, 1966).

El factor del éxito

El poder de computación que posee el cerebro es asombroso. Un diminuto trazador topográfico o seguidor de posición dentro del cerebro enriquece enormemente la comprensión.

lulas contiguas son de dimensiones similares, aunque ligeramente desplazadas una de otra.

Los Moser y sus colaboradores llegan a la conclusión de que estas células reticulares son, probablemente, las componentes esenciales de un mecanismo cerebral que actualiza de un modo continuo el sentido de localización de la rata, incluso en ausencia de información sensorial del exterior. Y es casi seguro que constituyen la información espacial básica que el hipocampo utiliza para crear la configuración de activación de sus células de lugar, que es altamente específica y dependiente del contexto.

Este descubrimiento es uno de los hallazgos más notables en la historia de registros de la actividad cerebral por una unidad individual. Nadie había comunicado jamás una respuesta neuronal tan geométricamente regular, tan cristalina, tan perfecta. ¿Cómo cabía tal posibilidad? Sin embargo, los datos eran convincentes.

Por una parte, me entusiasmaba la rigurosa configuración de respuesta de las células reticulares.

Una ventana a la cognición

A. DAVID REDISH

Durante los 30 últimos años, la célula de lugar se ha convertido en uno de los ejemplos más estudiados de correlación celular —es decir, conexión demostrable de una neurona a una conducta, sensación o actividad mental determinada—, que no responde a ningún estímulo sensorial o motor inmediato. Como señala James J. Knierim en el artículo, cada célula de lugar del hipocampo emite potenciales de acción solo cuando la rata se sitúa en un punto específico dentro del entorno (el «campo de lugar» de esa célula). Por tanto, si conocemos dónde está el campo de lugar de cada una de las células, podremos seguir la trayectoria de un animal por la observación de sus células de lugar. Proceso que los neurocientíficos denominan «reconstrucción». Cuando el animal duerme, la población de células de lugar «reproduce» la experiencia habida; mediante el proceso de reconstrucción, podemos seguir la secuencia que se está reproduciendo y así conocer, valga la expresión, lo que piensa el animal. Las células de lugar proporcionan un modo de observar directamente la cognición, incluso en las ratas.

La expresión «mapa cognitivo» fue acuñada por Edward C. Tolman, psicólogo de la Universidad de California en Berkeley. En un trabajo, ya clásico y aparecido en 1948, sugería que en cierta zona del cerebro existía una representación del entorno —elaborada por el animal— que pudiera servir para hacer planes y moverse por el mundo. La clave estaba en que ese mapa tenía que ser «cognitivo», es decir, construido internamente a partir de una combinación de estímulos y memoria.

En 1971, John O'Keefe y Jonathan Dostrovsky, neurocientíficos del Colegio Universitario de Londres, descubrieron las células de lugar hipocampales, lo que parecía situar en el hipocampo el mapa cognitivo. (La célula de lugar se activa solo cuando la rata ocupa una posición particular en un determinado entorno.) Pero dicho mapa, como aseguraban O'Keefe y su colega Lynn Nadel en *The Hippocampus as a Cognitive Map*, publicada en 1978, todavía era una construcción cognitiva. Las células de lugar, propiamente entendidas, no reflejaban ningún estímulo ambiental específico, sino la percepción que tenía el animal de su posición en el entorno.

GETTY IMAGES

Quedaba una pregunta sin contestar: qué es lo que provocaba la activación de una célula de lugar cuando la rata ocupaba el campo de lugar correspondiente. Los modelos informatizados sugerían que las células de lugar codificaban cierta asociación entre representaciones del espacio externas e internas. Pero nadie sabía realmente qué información llegaba al hipocampo para efectuar tales computaciones.

Según observa Knierim, la respuesta exacta ha venido del descubrimiento de las células reticulares, de tanto interés en neurología de la cognición. A raíz de la publicación, los autores empezaron a examinar sus trabajos anteriores sobre la corteza entorrinal para encontrar datos sobre células reticulares que hubiesen quedado ocultos. Inmediatamente se inició la construcción de modelos informáticos sobre la formación de la retícula y la manera en que podría gobernar la actividad hipocampal.

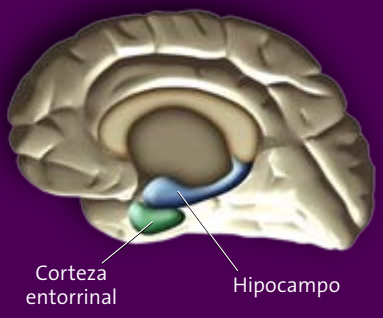
A semejanza de las células de lugar, las células reticulares pueden ofrecernos un modo de observar y marcar el trayecto de la cognición. Y puesto que las células reticulares entorrinales se proyectan directamente hacia las células de lugar del hipocampo, disponemos ahora de un punto de acceso para examinar en extenso los mecanismos del proceso cognitivo. Exactamente ese es el camino seguido, entre otros, por Edvard Moser y May-Britt Moser, de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Noruega.

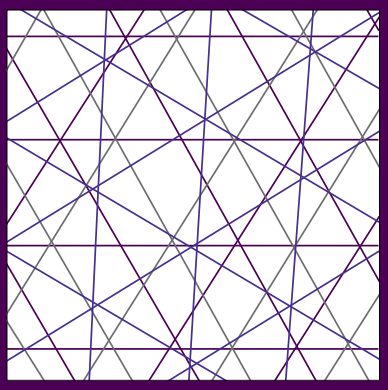
Uno de los aspectos más sugerentes del descubrimiento de las células reticulares es que nadie lo había predicho. Las teorías y modelos aventuraban que la corteza entorrinal desempeñaría una importante función en el mapa cognitivo, y que sus células presentarían, a través de varios entornos, relaciones intercelulares más estables que las células de lugar. Pero nadie imaginaba que las células entorrinales cubrirían todo el entorno con retículas triangulares yuxtapuestas: si alguien hubiera sugerido tal cosa, habría sido el hazmerreír de la comunidad científica.

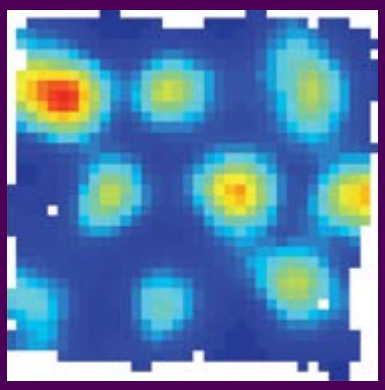
A. David Redish *es profesor asociado de neurociencia en la Universidad de Minnesota y autor de* Beyond the Cognitive Map *(MIT Press, 1999).*

El sistema de seguimiento del cerebro

El «mapa cognitivo» del entorno se construye en el hipocampo —de bien reconocida importancia para la memoria— y en las células reticulares de la corteza entorrinal. Una célula proyecta a través del entorno una celosía de triángulos equiláteros (*abajo, izquierda*), cuyos vértices son sensibles a la presencia de la rata. Dado que las retículas proyectadas por los millares de células reticulares del cerebro se solapan, el sistema formado por estas células se activará siempre que la rata se mueva (*abajo, derecha*). De ese modo, se va actualizando sin cesar la ubicación del animal.







DE «NEUROSCIENCE: NEURONS AND NAVIGATION», GYÖRGY BUZSÁKI, EN *NATURE*, VOL. 436, AGOSTO DE 2005 (*retículas triangulares*); MAY-BRITT MOSER, UNIVERSIDAD NORUEGA DE CIENCIA Y TÉCNICA (*actividad de las células reticulares*)

Para saber más

The hippocampus as a cognitive map. John O'Keefe y Lynn Nadel, 1978. Agotado. Disponible en **www.cognitivemap.net**

Beyond the cognitive map. A. David Redish. MIT Press, 1999.

Microstructure of a spatial map in the entorrinal cortex. Torkel Hafting, Marianne Fyhn, Sturla Molden, May-Britt Moser y Edvard I. Moser en *Nature*, vol. 436, págs. 801-806, agosto de 2005.

Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorrinal cortex. F. Sargolini, M. Fyhn, T. Hafting, B. L. McNaughton, M. P. Witter, M.-B. Moser y E. I. Moser en *Science*, vol. 312, págs. 758-762, mayo de 2006.

Además, suponía un paso decisivo en nuestro esfuerzo por comprender el proceso de formación de la base de la memoria episódica en el hipocampo. Las células reticulares nos ofrecen un firme asidero sobre el tipo de información codificada en una de las grandes entradas al hipocampo. Partiendo de ahí, podemos empezar a crear modelos más realistas de las computaciones verificadas en el hipocampo para transformar estas representaciones reticuladas en las propiedades de las células de lugar, más complejas, que se han descubierto en los últimos 30 años. Por ejemplo, al cambiar el entorno se excitan diferentes subgrupos de células de lugar, mientras que en cualquier entorno están activas todas las células reticuladas. ¿Cómo se ha transformado el mapa espacial general codificado por las células reticulares en los mapas específicos del entorno (o del contexto) que elaboran las células de lugar?

El descubrimiento de las células reticulares ratifica que el hipocampo y el lóbulo temporal medial son excelentes modelos de sistemas para comprender de qué modo construye el cerebro representaciones cognitivas del mundo exterior que no están explícitamente ligadas a estimulación sensorial alguna. No existe ningún patrón de referencias visuales, auditivas, somatosensoriales o de otras sensaciones que pudieran producir la activación de una célula reticular de un modo tan cristalino en cualquier entorno.

Este patrón —que es similar, lo mismo dentro de una estancia familiar bien iluminada que en un rincón extraño y oscuro— tiene que ser una construcción cognitiva pura. Aunque se actualicen y calibren mediante aportaciones del sistema vestibular, visual u otros sistemas sensoriales, los patrones de activación de las células reticulares no dependen de estímulos sensoriales externos.

Hay quienes aducen que las células de lugar del hipocampo presentan una independencia similar. Pero otros se apoyan en la conocida influencia de las referencias externas sobre las células de lugar y en su tendencia a excitarse en ubicaciones solitarias para afirmar que tales células obedecen a combinaciones específicas de referencias sensoriales que solo existen en determinados sitios. Este argumento no puede explicar los patrones de disparo de las células reticulares.

El camino a recorrer

¿Cómo se explica entonces el comportamiento de las células reticulares? Tales células permiten que el animal actualice sin cesar su localización física en un mapa cognitivo interior mediante un registro de sus propios movimientos. Información que se retransmite al hipocampo, que combina la representación espacial con otros datos relativos a un suceso y crea así memorias específicas, de riqueza contextual, de experiencias singulares: la capacidad que había perdido el personaje Lenny de *Memento*.

Podemos aventurar que la investigación ulterior de las células reticulares (unida a la del otro gran acceso al hipocampo, la corteza lateral entorrinal) revelará los mecanismos neurales que nos permiten recordar nuestras historias personales, proceso vital que constituye el auténtico fundamento del sentido de la identidad propia.

James J. Knierim *enseña neurobiología y anatomía en la facultad de medicina de la Universidad de Texas en Houston. Investiga sobre el papel del hipocampo y las estructuras cerebrales conexas en el aprendizaje espacial y la memoria.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 30

Formación y consolidación de los recuerdos

Los recuerdos se graban en la memoria bajo la forma de combinaciones específicas de modificaciones de las sinapsis. Las modificaciones operadas deben consolidarse para evitar que el recuerdo se desvanezca. En estos mecanismos interviene toda la maquinaria molecular de las neuronas

SERGE LAROCHE

Comprender las bases neurales de la memoria y las causas de sus disfunciones en las diversas enfermedades del cerebro supone uno de los mayores retos actuales. Su estudio reviste importancia prioritaria para la sociedad. Las investigaciones en este dominio han tenido un auge considerable y, hoy en día, el funcionamiento del cerebro y los mecanismos neuronales que nos permiten guardar huellas del pasado y de nuestras experiencias han revelado parte de sus secretos.

Se depende tanto de la memoria, que acabaríamos por olvidar hasta qué punto se trata de una función crucial para la vida cotidiana, si no fuera por los momentos en que intentamos rememorar un recuerdo agradable o nos enfadamos al no recordar un nombre.

El cerebro, constituido por centenares de millardos de neuronas interconectadas que se comunican por un código propagado bajo la forma de impulsos eléctricos (potenciales de acción), presenta una propiedad sorprendente, a saber, la de poder remodelar, reconfigurar en permanencia sus propios circuitos gracias a la plasticidad de las conexiones entre las neuronas, las sinapsis.

Además, el cerebro funciona como una formidable máquina neuronal, que ha adquirido la capacidad de representarse al mundo, permitiéndonos percibir, construir nuestros recuerdos, saber, creer, decidir, actuar y predecir las consecuencias de nuestros actos.

¿De qué modo se imprimen los recuerdos en el cerebro? ¿Cuál es la naturaleza física de las huellas mnémicas (los recuerdos) y cuáles son los mecanismos que permiten su construcción, su almacenamiento y su evocación? ¿Cómo aprendemos y cómo recordamos? Para responder a tales cuestiones, empezaremos por repasar cómo se codifican y consolidan los recuerdos, cómo algunos se eliminan y cómo es posible que a veces nos acordemos con tanta intensidad del olor del jardín de nuestros abuelos en verano o del sabor de los tomates que allí crecían.

En semejantes redes de complejidad extrema, la información es codificada al principio bajo la forma de patrones de actividad de las neuronas que cambian en el tiempo y en el espacio. Este mapa de activación está formado por descargas eléctricas rítmicas que se propagan de neurona a neurona. Cuando los órganos sensoriales (ojos, orejas, piel, etcétera) se activan por los estímulos exteriores, estas señales del ambiente desencadenan las activaciones neuronales que se desplazan por las vías de tratamiento de los mensajes sensoriales para ser codificadas en las regiones especializadas de la corteza. Cuando observamos una escena, en unas fracciones de segundo, se excitan miles de neuronas alojadas en diferentes módulos especializados de las zonas implicadas.

Codificación de los recuerdos

Estos modelos de actividad neuronal, que sirven para codificar la escena visualizada, tienen una

EN SÍNTESIS

Grabación eléctrica

1 A cada recuerdo le corresponde una configuración particular de actividad, que se propaga de modo progresivo en las redes de neuronas activadas, pero tales actividades eléctricas no pueden durar más de unos minutos.

2 La potenciación a largo plazo o PLP corresponde a la propiedad de las sinapsis de ser modificables, de reforzarse tras breves e intensas descargas neuronales y de permancer modificadas, dejando un rastro casi permanente en las redes neuronales archivadas.

3 Las investigaciones muestran que los recuerdos pueden grabarse en el cerebro gracias a las modificaciones perdurables de la eficacia de la sinapsis entre neuronas y la creación de nuevas conexiones sinápticas.

organización espacial (la ubicación de las neuronas que emiten descargas) y temporal (la frecuencia, el ritmo y la conexión de esas descargas). Tales pautas de actividad se propagan a zonas cerebrales diferentes, denominadas «asociativas», donde se combinan las informaciones de las diversas modalidades sensoriales. Así, en dichas áreas se asocian las posiciones que corresponden a los estímulos visuales, a un olor particular, a una impresión (hacía calor o llovía) o a una emoción. El conjunto de esas representaciones complejas forma el recuerdo, percibido como un todo.

Las actividades neuronales pueden también propagarse hacia las regiones cerebrales capaces de coordinar y de ajustar los grupos de neuronas responsables del control de los movimientos (o controles motores). De ahí que la realidad esté fraccionada y codificada en un referencial neuronal. Se crea de esta forma un conjunto de representaciones centrales, donde a cada recuerdo le corresponde una configuración de actividad neuronal única en el tiempo y en el espacio.

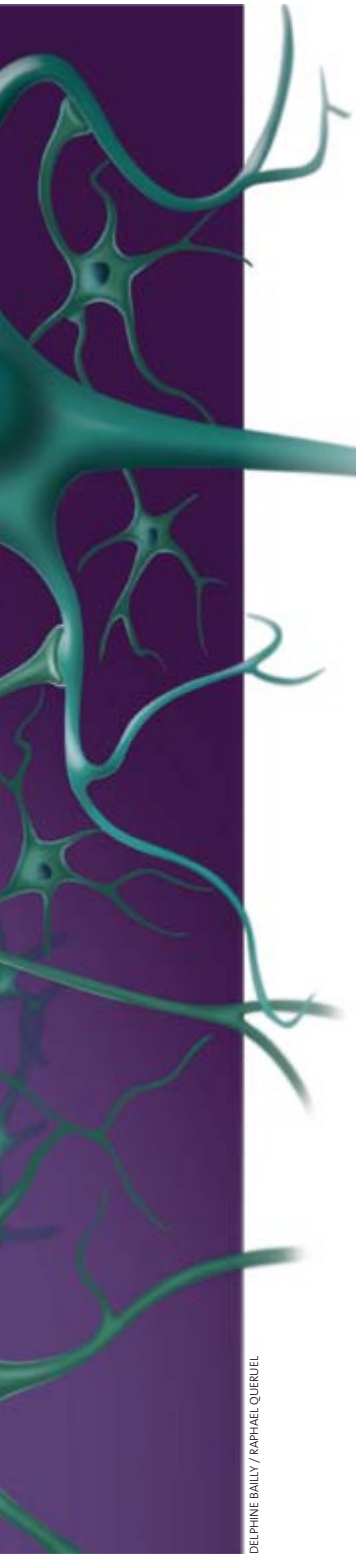
Las configuraciones establecidas forman parte de vastas redes neuronales que comprenden un mosaico de centros cerebrales que cooperan. Esas configuraciones dinámicas de actividad neuronal en redes que atraviesan diferentes estructuras del cerebro permiten codificar aspectos varios de un recuerdo, como la forma de los objetos que se asocian con él, su color, su localización en el medio y su movimiento, diversos olores o sabores, los rostros, el lugar, el sujeto de una conversación, etcétera.

Los diferentes tipos de memoria ponen en juego los circuitos y estructuras específicas del cerebro que interaccionan entre sí. Recordemos que puede tratarse de una memoria semántica, que concierne a los hechos y los conocimientos generales; de una memoria episódica, es decir, la de los recuerdos personales; de una memoria procedimental, en la que se almacenan los procedimientos motores y cognitivos aprendidos; de una memoria operativa, que nos permite gestionar el flujo de información en tiempo real y la organización de nuestras acciones.

Ciertas regiones especializadas permiten asignar valores emocionales a los recuerdos, controlar los procesos intencionales o incluso formar representaciones simbólicas en las que participan las zonas del lenguaje. En esas redes neuronales que se activan al registrar las informaciones,

MODIFICACIONES SINÁPTICAS PARA RECORDAR

La sinapsis es el pilar principal de la formación y del almacenamiento de los recuerdos. Se trata del espacio que separa dos neuronas. La señal eléctrica propagada por la neurona situada antes en el circuito (neurona presináptica) se transforma en señal química (por medio de los neuromediadores secretados en la sinapsis), la cual desencadena una señal eléctrica en la neurona siguiente (la neurona postsináptica). Un recuerdo corresponderá a una configuración concreta de modificaciones de sinapsis dentro de la vasta red de neuronas.



DELPHINE BAILLY / RAPHAEL QUERUEL

las huellas mnémicas corresponden a descargas neuronales sincrónicas. Un recuerdo, con sus connotaciones asociadas, corresponde a la activación simultánea de varias redes específicas de neuronas, interconectadas y activadas al unísono.

Potenciación a largo plazo

A cada recuerdo le corresponde una configuración particular de actividad, que se propaga de modo progresivo en las redes de neuronas activadas; pero tales actividades eléctricas, de naturaleza efímera, no pueden durar más de unos minutos. Entonces ¿por qué los recuerdos pueden persistir durante meses o años, reteniendo su identidad, cuando la actividad neuronal que representa esos recuerdos ha desaparecido?

A finales del siglo XIX, Ramón y Cajal propuso una idea muy innovadora: el aprendizaje facilita la expansión y el crecimiento de las protuberancias —a las que pronto se iba a llamar sinapsis— que interconectan las neuronas. Medio siglo más tarde, retomando esa primera formulación del concepto de plasticidad neuronal, Donald Hebb (1904-1985) propuso su propio modelo sobre la memoria.

A tenor del mismo, la actividad eléctrica en las redes neuronales durante el aprendizaje se traza progresivamente un camino dando lugar a modificaciones celulares o bioquímicas de las neuronas activadas, de manera que aumenta la fuerza de las sinapsis que conectan las neuronas en la red activada. Casi 25 años más tarde, dos investigadores de la Universidad de Oslo, Timothy Bliss y Terje Lømo, descubren en el hipocampo un mecanismo de plasticidad sináptica, conocido como potenciación a largo plazo o PLP.

La PLP corresponde a la propiedad de las sinapsis de ser modificables, de reforzarse tras breves e intensas descargas neuronales y de permanecer modificadas durante semanas, meses, incluso años, dejando un rastro casi permanente en las redes neuronales activadas.

El constructor de la consolidación de los recuerdos

En la actualidad se sabe que esta forma de plasticidad es un mecanismo fundamental de la formación de los recuerdos. Las experiencias sensoriales modifican la eficacia de las sinapsis entre neuronas y la estructura del entramado neuronal. En función del grado de activación durante el aprendizaje, ciertas neuronas se refuerzan, otras se debilitan y nuevos contactos sinápticos surgen.

Los cambios sinápticos mencionados se graban en la red activada; esta es la huella del recuerdo de la experiencia. Las redes neuronales se remodelan con la experiencia, y las modificaciones de las conexiones entre las neuronas de la red activada durante el aprendizaje permiten estabilizar de manera progresiva los recuerdos por un proceso de «consolidación mnémica».

¿Cómo se produce la consolidación de los recuerdos? El rastro mnémico es dinámico y frágil, sensible a la interferencia, es decir, a la influencia de otros rastros que podrían fijarse en las mismas sinapsis. Puede perderse con facilidad, si el proceso de consolidación no interviene o se interrumpe antes de acabar. Así se observa, por ejemplo, en los sujetos que, tras sufrir un traumatismo cerebral, olvidan lo que les ha sucedido en las horas o días que preceden al mismo.

Durante el proceso de consolidación, la eficacia de ciertas sinapsis se refuerza y se establecen nuevas sinapsis funcionales en los circuitos del cerebro activados en el transcurso del aprendizaje; las modificaciones entonces operadas sirven de «señales indicadoras» que permiten reactivar el circuito inicial, cuando se evoca el recuerdo.

Por consiguiente, para que un recuerdo se grabe en la memoria, se necesita que los elementos de la situación inicial —un objeto, un rostro, un lugar, etcétera— provoquen la reactivación de toda o parte de la configuración de la actividad inicial de la red, donde las modificaciones sinápticas se produjeron durante el aprendizaje. Este proceso de consolidación en el que participa toda la maquinaria bioquímica y molecular de las neuronas lleva tiempo; puede durar varias horas, incluso varios días antes de llegar a la formación de un recuerdo duradero fácil de reactivar.

Se conocen ahora algunas de las grandes etapas de los mecanismos moleculares que subyacen tras las modificaciones perdurables de las sinapsis necesarias para consolidar los recuerdos. En el cerebro, la mayoría de las sinapsis modificables, que pueden cambiar de potencia en función de la actividad neuronal como una puerta ajustable que deja pasar una señal más o menos intensa entre las neuronas, utilizan de neuromediador un aminoácido, el glutamato.

Las sinapsis incluyen la terminación de una neurona presináptica (el botón terminal), allí

donde la prolongación de una neurona (el axón) se conecta a una de las numerosas protuberancias (las espinas dendríticas) de la neurona blanco postsináptica.

Cuando la señal eléctrica alcanza el botón terminal, el glutamato se libera en el espacio sináptico y se fija sobre los receptores especializados que se encuentran en la neurona blanco. En condiciones de transmisión normal, uno de los receptores del glutamato, el receptor AMPA, se activa y estimula la neurona postsináptica, asegurando la propagación del impulso nervioso de una neurona a la siguiente. Si las descargas de la primera neurona son intensas, interviene un número elevado de receptores AMPA; la neurona postsináptica se activa intensamente, de suerte que entra también en juego un segundo receptor de glutamato, el NMDA. La activación de este receptor desencadena la plasticidad sináptica.

En condiciones de transmisión normal, uno de los receptores del glutamato, el AMPA, se activa y estimula la neurona postsináptica asegurando la propagación del impulso nervioso de una neurona a la siguiente

La plasticidad es el resultado de una sensibilidad particular ante la actividad neuronal de las proteínas que constituyen el receptor de NMDA. Este receptor es inactivo en condiciones normales de transmisión sináptica, pero se activa cuando la excitación neuronal adquiere cierta intensidad, bajo cuyas condiciones, el canal iónico formado por el receptor NMDA se abre y los iones de calcio entran en la neurona postsináptica, transmitiendo un mensaje que da inicio a una cascada de reacciones moleculares que conducen a la modificación perdurable de la sinapsis.

En animales, en el momento en que se bloquean los receptores de NMDA por un agente farmacológico o que se inactivan (por deleción o mutación) ciertos genes que los codifican, las sinapsis pierden su plasticidad y los animales sufren importantes carencias en el aprendizaje.

La etapa de la estabilización

Así pues ¿cuáles son los mecanismos que van a modificar perdurablemente las sinapsis? La investigación muestra la extrema complejidad de los mecanismos implicados. La primera etapa crucial es la activación, por el calcio, de un conjunto de proteínas; en particular, las quinasas, capaces de activar a otras proteínas al fosforilarlas (fijan un grupo fosfato).

Semejante activación en cadena de proteínas origina cascadas paralelas de señalización, que permiten la conversión de la señal de activación sináptica en modificaciones de las conexiones neuronales. Por ejemplo, una de las quinasas que desempeñan un papel principal en la plasticidad, la calmodulina quinasa II, es activada por el calcio y fosforilada con prontitud tras el aprendizaje. Es más, su inactivación en ratones transgénicos impide la plasticidad de la sinapsis y altera el aprendizaje. Se trata, pues, de una proteína imprescindible para la plasticidad.

La alteración mediante sustancias farmacológicas o por la ingeniería genética del funcionamiento de otras quinasas, como la proteína quinasa A o C o las MAP quinasas, produce efectos similares.

Las etapas finales de los mecanismos que aseguran el mantenimiento a largo plazo de la plasticidad sináptica se conocen solo en parte. Ciertas quinasas que fosforilan de forma directa los receptores del glutamato los tornan más sensibles a toda activación ulterior, mientras que otras favorecen la liberación del neuromediador a nivel presináptico. Interacciones moleculares diferentes aumentan el número de receptores del glutamato presente en la sinapsis, transforman las sinapsis inactivas en funcionalmente activas y permiten establecer nuevas conexiones sinápticas.

A partir de un determinado umbral de activación sináptica en la superficie de las neuronas, intervienen numerosos mecanismos bioquímicos que promueven una remodelación progresiva de las redes neuronales con la experiencia, lo que permite no solo modificar perdurablemente la eficacia de ciertas neuronas sino también crear nuevas conexiones.

Esos mecanismos no se detienen ahí. Puesto que la memorización descansa sobre las modificaciones de las neuronas en el interior de las redes activadas durante el aprendizaje, los cambios de marras deben ser estabilizados, si no las conexiones se debilitan y el recuerdo se desvanece. Otro mecanismo se pone entonces en marcha para consolidar las modificaciones sinápticas: la activación de genes y la síntesis de proteínas en las neuronas. Se sabe que, en animales, la inyección de inhibidores de la síntesis proteica durante el aprendizaje no altera el aprendizaje en sí mismo, ni la memoria a corto plazo durante algunas horas, pero impide la formación de una memoria a largo plazo de lo aprendido.

En las neuronas, la iniciación de ciertos programas de expresión de genes por la activación

neuronal implica también cascadas de activación de quinasas que, además de su acción en la sinapsis, envían una señal hacia el núcleo celular. Las MAP quinasas, que constituyen una de las vías principales de señalización, son fosforiladas de inmediato en las neuronas activadas durante el aprendizaje y entonces activan los factores de transcripción.

Los factores de transcripción se fijan sobre sitios de reconocimiento específicos del ADN, activando la expresión de ciertos genes. Los primeros genes blanco activados pertenecen a una categoría de «genes precoces» que aseguran funciones importantes en las neuronas. Así, ciertos genes codifican para proteínas que actúan directamente en la sinapsis, como las proteínas que regulan los receptores o factores de crecimiento neuronal, mientras que otros codifican factores de transcripción nucleares capaces de modificar la expresión de otros genes, los «efectores o genes tardíos».

Dos oleadas de genes

La formación de recuerdos es, por consiguiente, un mecanismo en dos etapas. Durante una primera oleada rápida, los genes precoces se activan; funcionan como «conmutadores moleculares», que inician una respuesta genómica compleja donde cambia la expresión de numerosos genes efectores.

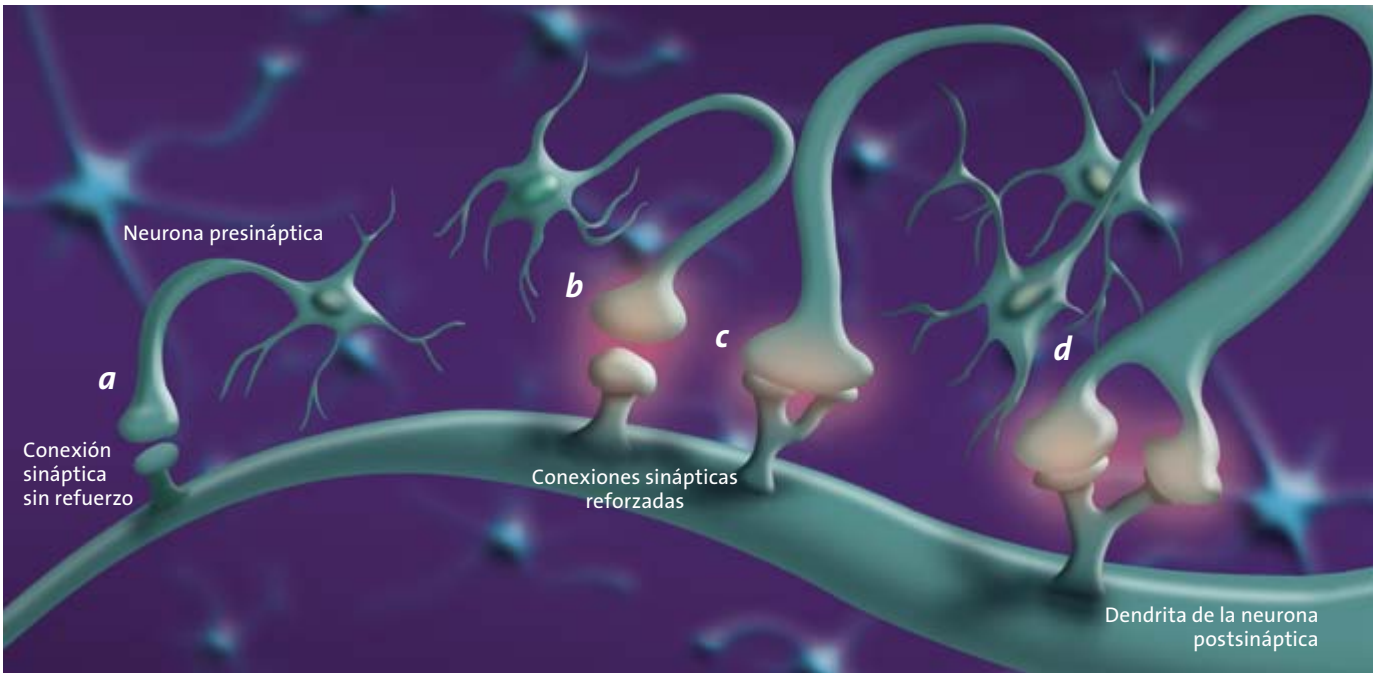
En una segunda fase, cuando se activan tales genes, las proteínas correspondientes se sintetizan y se transportan hasta las sinapsis; allí permiten que se remodelen de manera perdurable las redes neuronales activadas.

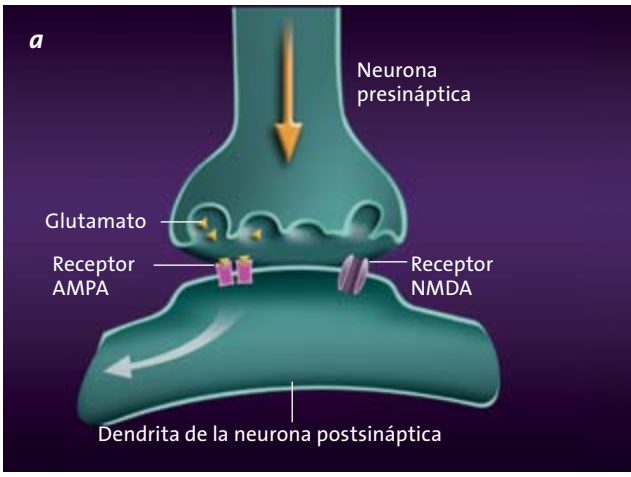
El gen *Zif268* es un gen precoz que se activa con rapidez en las neuronas de diferentes estructuras del cerebro en función del tipo de aprendizaje en curso. En los ratones mutantes donde este gen se halla inactivo, la plasticidad sináptica desaparece y los ratones, que conservan su capacidad de aprendizaje y poseen una buena memoria a corto plazo, retienen la información en la memoria a largo plazo.

Se tiene todavía un conocimiento fragmentario de los genes, de las redes de genes y de los mecanismos moleculares que participan en las modificaciones perdurables de las redes neuronales. Aunque sí se sabe que esos mecanismos son complejos. De hecho, más de un millar de proteínas neuronales forman una red de interacciones donde cada una está «conectada» a otra cualquiera ¡por solo tres o cuatro intermediarias!

De varios centenares de genes estudiados en los ratones mutantes, la inactivación de las tres cuartas partes altera la plasticidad sináptica y conduce a un déficit de la memoria. En el hombre, más de 300 genes se han asociado a enfermedades genéticas caracterizadas por trastornos cognitivos. La complejidad en la organización de las redes neuronales del cerebro y en su actividad aumenta con la de moléculas y genes que controlan el funcionamiento y la plasticidad de las neuronas.

SINAPSIS REFORZADA
La formación de los recuerdos necesita varias etapas para el refuerzo de las conexiones sinápticas. Imaginemos una conexión sináptica débil (*a*) que recibe una señal que la activa. Si la activación neuronal en ese punto del cerebro corresponde a un rastro mnémico fuerte o repetido durante un aprendizaje, la conexión sináptica se refuerza (*b*). El contacto entre la neurona presináptica y la postsináptica se vuelve más estrecho; de nuevos contactos sinápticos (*c*), pueden surgir nuevas sinapsis.





APERTURA DE CANALES

Cuando una señal de débil intensidad alcanza una terminación, el neuromediador glutamato (*en amarillo*) se libera en la sinapsis y se fija en los receptores AMPA que se encuentran en la neurona postsináptica; entonces la señal eléctrica (*flecha amarilla*) se convierte en señal química y se transmite a la neurona postsináptica (*a*). Cuando la señal que llega a la terminación presináptica es muy intensa (*b*), el glutamato se libera en abundante cantidad y se activan, además de numerosos receptores AMPA, los receptores NMDA del glutamato. Esta activación da lugar a la apertura de canales que dejan penetrar a los iones de calcio en la neurona postsináptica. La sinapsis es, en consecuencia, reforzada.

Estos conocimientos, aunque incompletos, permiten en los momentos actuales estudiar los mecanismos celulares y moleculares que causan ciertos trastornos de la memoria —asociados al envejecimiento o a enfermedades neurodegenerativas (alzhéimer y párkinson)— y diversas formas de retraso mental de origen genético o de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

Gracias a la utilización de modelos animales, las investigaciones apuntan a comprender mejor los mecanismos que originan tales enfermedades, a la búsqueda de marcadores de diagnóstico y a explorar nuevas pistas (farmacología molecular, terapia génica, injertos de células madre, efectos del ambiente). Los desafíos son imponentes, puesto que se trata no solo de comprender mejor el funcionamiento del encéfalo en relación con los procesos mentales, sino también de abrir nuevas perspectivas en el campo de las enfermedades del cerebro.

Estudios en animales muestran que, si se impide la producción de nuevas neuronas, merman ciertas facultades relacionadas con el aprendizaje

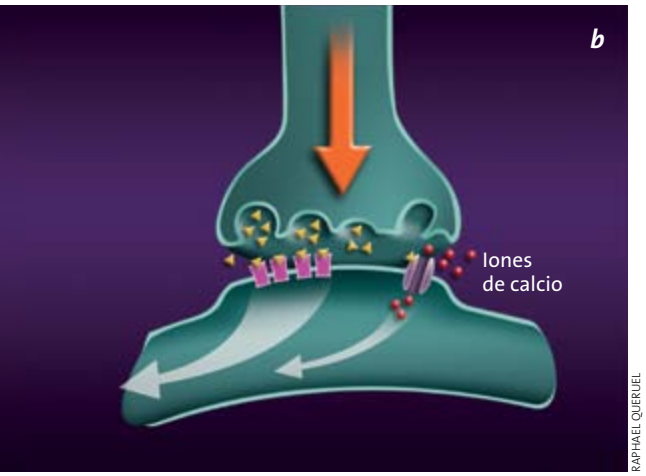
En suma, las investigaciones actuales muestran que los recuerdos pueden grabarse en el cerebro gracias a las modificaciones perdurables de la eficacia de las sinapsis entre neuronas y la creación de nuevas conexiones sinápticas. Además, la investigación revela otro modo de plasticidad cerebral. En efecto, ciertas regiones siguen siendo capaces de formar, en el adulto, nuevas neuronas durante toda la vida, lo que se opone al dogma que ha prevalecido mucho tiempo, según el cual nuestro depósito de neuronas estaba determinado desde nuestro nacimiento. A finales de los años noventa, varios equipos demostraron que determinada neurogénesis se desarrollaba a lo largo de toda la vida: la producida en el bulbo olfativo o el giro dentado del hipocampo. La formación de células nerviosas por divisiones celulares no sería, pues, exclusiva de la construcción del cerebro durante el desarrollo.

En el giro dentado del hipocampo, se producen cada día varios millares de nuevas neuronas. Muchas de ellas mueren en las semanas posteriores a su nacimiento, pero una fracción notable sobrevive. Las células nuevas que se producen a partir de una población de células progenitoras (las células madre) se diferencian en neuronas y migran hacia la capa celular del giro dentado. Ahí, las jóvenes neuronas maduran progresivamente. En algunas semanas, sus dendritas aumentan y empiezan a recibir las prolongaciones emitidas por otras neuronas (aferentes); sus axones crecen y establecen contactos con neuronas blanco. Estas jóvenes neuronas se integran en redes ya existentes y adquieren las propiedades funcionales de las neuronas adultas. Su función es aún poco conocida, pero podrían desempeñar un papel no desdeñable en la memoria.

Es más, se sabe que la estancia de animales en ambientes enriquecidos con estímulos sensoriales y sociales mejora la capacidad de aprendizaje y de la memoria. De hecho, un factor clave de tal mejora de las capacidades mnémicas reside en el notable incremento de la producción y supervivencia de las nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo.

Permanente puesta al día de los recuerdos

Otros estudios en animales muestran que, si se impide la producción de nuevas neuronas, merman ciertas facultades relacionadas con el aprendizaje. Entre dos y cuatro semanas de edad, las jóvenes neuronas que están acabando su maduración son muy sensibles a la activación neuronal



RAPHAEL QUERUEL

y sus sinapsis «novatas» (todavía no reforzadas) son muy plásticas. Durante el aprendizaje, parece que algunas de esas neuronas jóvenes, recién conectadas, sean las reclutadas en primer lugar, con lo que sobreviven y participan en el almacenamiento de recuerdos. La función exacta de semejante tipo de plasticidad y los mecanismos asociados no se conocen bien; sin embargo, el descubrimiento de esa neurogénesis y de las propiedades tan particulares de las neuronas jóvenes plantea otra cuestión: ¿se podrá un día estimular esta neurogénesis, dirigir las nuevas neuronas hacia las zonas destrozadas del cerebro e incluso implantar en él de forma directa las células madre neurales cultivadas en el laboratorio para reemplazar las células deficientes o reparar un cerebro dañado? Las aplicaciones posibles son numerosas, pero se ignora si los enfoques expuestos podrán convertirse en medida terapéutica para el ser humano.

Durante mucho tiempo, se creyó que los recuerdos consolidados y almacenados, y con la condición de que no se olvidaran, persistían inmutables, prestos a ser llamados a voluntad. Sin embargo, no parece ser siempre así.

El hecho de recordar podría, en ciertas condiciones, borrar los recuerdos o hacerlos inasequibles para recordarlos ulteriormente. Varios estudios sobre animales muestran que la inyección de un inhibidor de la síntesis de proteínas que tiene lugar durante o justo después del intento de recordar una información memorizada y consolidada no altera un segundo intento realizado poco tiempo después; pero altera el segundo ensayo, si se demora veinticuatro horas. Es como si los rastros de la memoria debieran, tras intentar evocarlos, ser consolidados de nuevo para volver a quedar disponibles para almacenarlos en la memoria a largo plazo.

Todavía más sorprendente, parece que una parte sustancial de los mecanismos moleculares necesarios para la consolidación inicial de los recuerdos (activación de receptores sinápticos, de quinasas, regulación de genes y síntesis de proteínas) entre de nuevo en acción para reconsolidar los recuerdos, tras intentar evocarlos.

Es el caso de la activación de los receptores NMDA del glutamato, de las MAP quinasas o del gen *Zif268*, cuya importancia para la consolidación inicial de los recuerdos ya hemos resaltado, aunque parece ser que todas las moléculas que participan en la consolidación no son requeridas otra vez para la reconsolidación. Si estos mecanismos celulares no se reactivan, un recuerdo bien apuntalado puede ser olvidado.

Siguen abiertas, sin explorar, muchas cuestiones sobre el fenómeno de reconsolidación y su importancia en la memoria. Aunque el fenómeno parece relacionado con la reconstrucción de los recuerdos, es posible que sirva para incorporar nuevas informaciones y así reactualizarlos, o incluso para archivar en la memoria nuevos recuerdos asociados al precedente, creando copias de recuerdos cercanos o asociados.

¿Debemos reconsolidar todos los recuerdos en cada evocación, como nuestra dirección, los sitios familiares y también las palabras del vocabulario? Parece poco probable. Hoy en día se ignora si este fenómeno de reconsolidación tras la evocación se produce para todos los tipos de recuerdos, ya sean recientes, antiguos o a menudo recordados, o si concierne a la memoria episódica, semántica o procedimental.

En cualquier caso, esta noción de vulnerabilidad recurrente de los recuerdos indica que no debemos pensar más en la memoria como un elemento fijo que se puede «sacar» y después «introducir en su sitio» intacta, tras cada uso, sino como algo dinámico y susceptible de cambio tras cada evocación.

Serge Laroche *dirige el laboratorio de neurobiología del aprendizaje, la memoria y la comunicación, sección UMR 8620 del CNRS (Centro Nacional de Investigación Científica Francés) y Universidad París-Sur XI, Orsay.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 43

Para saber más

A requirement for the immediate early gene *Zif268* in the expression of late LTP and long-term memories. M. Jones et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 4 págs. 289-296, 2001.

La memoire. De l'esprit aux molecules. Dirigido por L. Squire y E. Kandel. De Boeck, 2002.

Un cerveau pour apprendre. S. Laroche, en *Apprendre et faire apprendre*, dirigido por E. Bourgeois y G. Chapelle, págs. 39-52, PUF, 2006.

The hippocampus book. Dirigido por P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss y J. O'Keefe. Oxford University Press, 2007.

Brain plasticity mechanisms and memory: A party of four. E. Bruel-Jungerman, S. Davis y S. Laroche en *The Neuroscientist*, vol. 13, págs. 492-505, 2007.

Mecanismo fino de la memoria

La conexión entre neuronas a través de las sinapsis constituye la base del aprendizaje y de la memoria. ¿Cómo regulan unas proteínas especiales este proceso molecular?

CLARA ESSMANN Y AMPARO ACKER-PALMER

EN SÍNTESIS

Marcadores moleculares

1 La estructura flexible de las uniones sinápticas es la base fundamental de los procesos de aprendizaje y memoria en el cerebro.

2 Moléculas específicas (los receptores Eph y los ligandos efrina) gobiernan dicho proceso. Se acoplan como anillo al dedo, de modo que desencadenan cambios bioquímicos en las neuronas.

3 Los complejos efrina/Eph controlan la forma en que los jóvenes axones encuentran su camino a través del tejido nervioso, estabilizan las sinapsis y regulan en ellas la intensidad de transmisión.

Nada menos que entre 100 y 500 billones, números con 14 ceros cada uno. Los neurólogos cifran en esa cantidad astronómica la suma de sinapsis que acontecen en el cerebro humano. Estos puntos de unión a través de los cuales se ponen en mutuo contacto las miles de millones de células nerviosas del cerebro constituyen la base de la memoria. Pero las neuronas no se hallan conectadas unas con otras de forma fija, al contrario, sus contactos cambian constantemente con el fin de adaptarse a las nuevas circunstancias. En esto consiste la base de todo proceso de aprendizaje. Para describirlo de forma gráfica, del mismo modo que un aumento del tráfico circulatorio exige transformar una estrecha carretera comarcal en una autopista de cuatro carriles, en el cerebro es habitual que las vías con frecuente intercambio de señales se amplíen. Por el contrario, la transmisión de señales a través de vías abandonadas o no utilizadas durante mucho tiempo queda desactivada; la información se olvida.

Con el objetivo de entender los mecanismos básicos del aprendizaje y la memoria, los investigadores se esfuerzan por analizar, hasta el más mínimo detalle, los procesos que tienen lugar en las sinapsis. Ya se conoce bastante bien el modo en que funciona a este nivel la transmisión de señales. En los últimos años, los científicos han podido aclarar también los procesos moleculares responsables de que la complejísima red neuronal reaccione con flexibilidad ante los cambios que suponen unas conexiones en constante renovación.

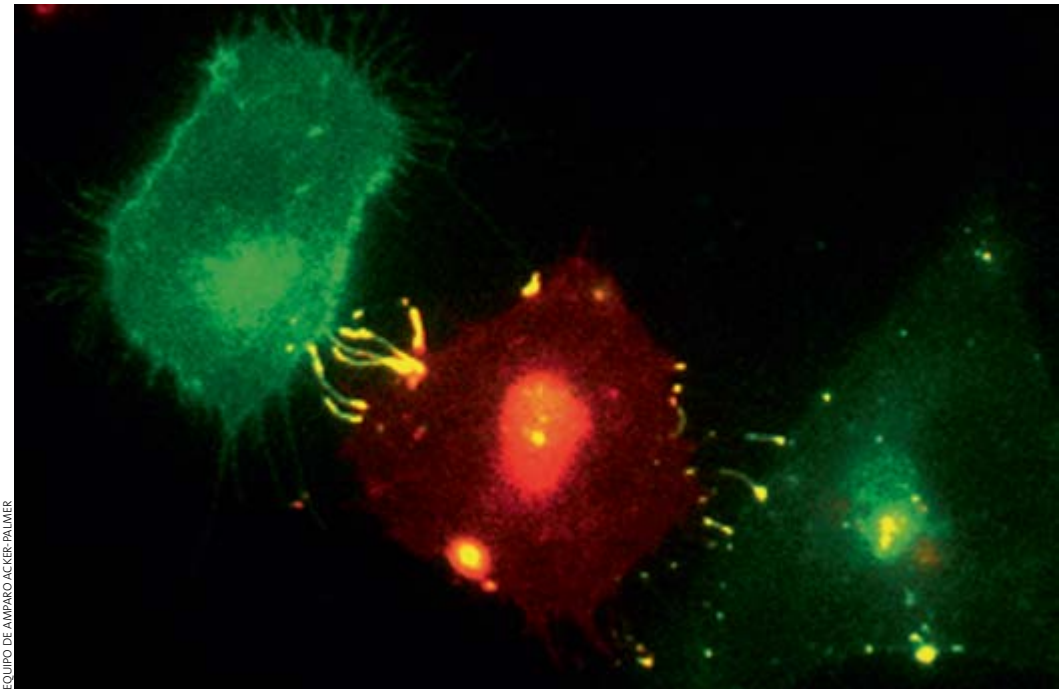
Todo un cúmulo de neurotransmisores desempeña una función importante, sobre todo durante el desarrollo embrionario. En esencia, cumplen tres misiones: marcan el camino a las jóvenes neuronas durante el desarrollo cerebral para conformar el tejido nervioso, son las responsables de la adecuada conexión entre las neuronas y controlan el intercambio de señales entre unas células y otras.

Al principio, una neurona nueva emigra desde su «lugar de nacimiento» hasta el lugar que finalmente le corresponde ocupar. Allí madura y desarrolla sus prolongaciones. El largo axón retransmite informaciones a otras neuronas mientras que a través de las dendritas, cortas y finamente ramificadas, se transmiten noticias neuronales. La formación de los sitios de contacto entre el axón y las dendritas de dos neuronas se conoce como sinaptogénesis. A partir de unas dendritas inmaduras empiezan a brotar unos pequeños apéndices finos y muy movibles (filopodios), los cuales tantean los alrededores en busca de las células nerviosas adecuadas para establecer con ellas una conexión sináptica.

Una vez encontrada la compañera con la que establecer contacto, los filopodios móviles se transforman en espinas dendríticas fijas con un característico aspecto de hongo: cabeza voluminosa, tallo largo y gran pie asentado en la dendrita. En la mayoría de los casos, ese contacto inicial es solo transitorio: numerosas sinapsis desaparecen pronto y no vuelven a formarse hasta que se instaura una red neuronal con plena capacidad funcional.

Moléculas que atraen

Cada uno de esos procesos supone una comunicación tanto de las neuronas entre sí como de estas con el medio celular en el que se encuentran; también con otras células auxiliares. En este sentido ejercen una función esencial los receptores de superficie, sensores moleculares situados en las membranas de las células que reconocen señales llegadas del exterior y las retransmiten al interior de las neuro-



EQUIPO DE AMPARO ACKER-PALMER

MARCAR EL CAMINO
El microscopio de fluorescencia pone de manifiesto los receptores Eph (*verde*) y los ligandos efrina (*rojo*) sobre la superficie de las células tisulares. Si estas células se ponen en contacto, se acoplan el ligando efrina y el receptor Eph, de manera que forman complejos moleculares con fluorescencia amarilla. Sin embargo, estos complejos no estabilizan el contacto celular; al contrario: las membranas de ambas células se invaginan y deshacen el complejo; las células se separan. Este mecanismo ayuda a que las neuronas jóvenes encuentren el camino que han de seguir a través del tejido nervioso.

nas. Numerosas moléculas determinan el momento y el lugar donde se forman las sinapsis, así como el grado de especificidad y estabilidad del contacto. Algunas de estas sustancias proceden de otras células, en muchas ocasiones situadas a gran distancia. Entre ellas se encuentra la neurotrofina, la cual, entre otras funciones, actúa como «atractor» que dirige los axones hasta el lugar que deben ocupar. Por el contrario, otras moléculas, caso de las moléculas de adhesión celular (CAM, por sus siglas en inglés), se encuentran en la membrana celular e intervienen en los contactos sinápticos célula a célula.

Nuestro equipo se ocupa de dos grupos de proteínas que, según se ha descubierto en los últimos años, tienen una especial importancia en el control de la red neuronal: los ligandos efrina y los receptores Eph. Dichas siglas se refieren, en inglés, a los receptores de una línea celular humana descubiertos en 1987 por un grupo de investigadores japoneses dirigido por Hisamaru Hirai, de la Universidad de Tokio (*erythropoietin-producing human hepatocellular carcinoma cell line*). Desde entonces conocemos toda una familia de moléculas transmisoras de señales que pueden dividirse en dos subtipos: EphA y EphB. Su característica común reside en la actividad tirosina quinasa: pueden activarse a sí mismas y a otras proteínas incorporando un grupo fosfato en un aminoácido determinado de la cadena proteica, la tirosina. Dicho paso supone prácticamente un interruptor molecular que pone en marcha sucesivos procesos bioquímicos en la célula.

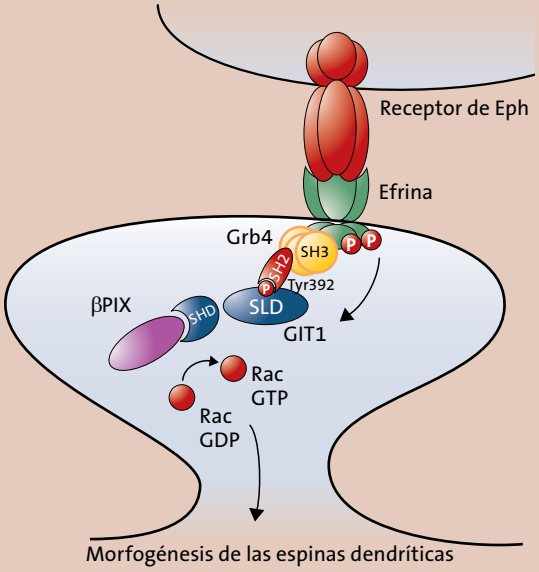
La fosforilización de la tirosina solo se produce cuando se une una molécula concreta en el receptor Eph: la efrina. Para cada receptor Eph existe uno o varios ligandos efrina que se adaptan a él como una llave a su cerrojo. Estos mecanismos se dan con mucha frecuencia en el metabolismo celular: por regla general, el receptor se halla situado en un lugar fijo de la membrana, mientras que el ligando se mueve libremente. En las sinapsis, los neurotransmisores difunden su mensaje a base de trasladarse a través del espacio sináptico y adherirse a los receptores moleculares que se encuentran anclados en la membrana de la neurona vecina.

Señales de rechazo

Sin embargo, en el sistema efrina/Eph las cosas son algo diferentes: aquí tanto el receptor como el ligando se encuentran fijos en la membrana celular. En consecuencia, los ligandos no solo dirigen señales a la célula del receptor Eph, sino que retransmiten mensajes a su propia célula. Esta señalización reversa de las moléculas que se adhieren a la efrina constituye el centro de atención de nuestro equipo. En 2003, junto al grupo de Rüdiger Klein, del Instituto Max Planck de Neurobiología en Martinsried, descubrimos que la emisión de señales tanto «hacia delante» como «hacia atrás» puede llevar al rechazo de la célula afectada.

Se sabe que esto ocurre en las neuronas jóvenes que forman un cono de crecimiento en la punta del axón en su búsqueda de una vía a través del

Marcha atrás



El desencadenante de la maduración de los filopodios para convertirse en espinas dendríticas es un sistema efrina/Eph. El ligando efrina de la membrana celular de la dendrita se acopla a la perfección al receptor de Eph de la membrana del axón vecino. Dicha unión desencadena en la dendrita una cascada bioquímica en la que participan varias proteínas: Grb4, GIT1 y Rac. Esta última es responsable de la reestructuración del esqueleto celular a partir de la formación de espinas maduras. Así pues, la transmisión de la señal transcurre desde el receptor al ligando efrina, es decir, «haciendo marcha atrás».

CLARA ESSMANN

tejido nervioso. En el momento en que un ligando efrina del cono de crecimiento se une a un receptor Eph adecuado de una célula vecina, bien atrapa la membrana celular del axón o bien la de la célula vecina y «devora» el complejo efrina/Eph. De esta forma se produce un acoplamiento mutuo, el cono de crecimiento se retrae y el axón se dirige en otra dirección. Los biólogos celulares denominan endocitosis a este proceso de invaginación de la membrana. Tal fenómeno permite captar ciertas sustancias, además de controlar emigraciones celulares.

Aparte de intervenir en el crecimiento del axón, la efrina y sus receptores también desempeñan una función en el establecimiento y estabilización de las sinapsis. En 2007 descubrimos que las células del hipocampo de embriones de ratón en las que se alteró la vía de señales efrina/Eph formaban menos espinas dendríticas. De ese modo pudimos aclarar los procesos bioquímicos que desencadenan la formación de espinas: el sistema efrina/Eph activa en las dendritas una cascada enzimática que reestructura el esqueleto celular, dirigiendo así el trayecto que siguen los filopodios móviles en las espinas dendríticas estables.

¿Qué sucede en el momento en que un contacto entre la espina y el axón se ha estabilizado? ¿Cómo almacena el cerebro informaciones y recuerdos? Desde hace tiempo se conoce que en este sentido resulta determinante la flexibilidad del cerebro, fenómeno que supone, asimismo, la regulación de la potencia de la transmisión de señales en los contactos sinápticos. Durante un determinado período de tiempo, una sinapsis reacciona con más fuerza si se utiliza con mayor frecuencia. Diversas moléculas desencadenan transformaciones bioquímicas y morfológicas de larga duración mejorando o dificultando así la capacidad de transmisión. Tal capacidad de adaptación del cerebro se conoce con el nombre de plasticidad, y supone la base de nuestra memoria.

Un contacto, múltiples consecuencias

En 1949, el neurólogo Donald Olding Hebb (1904-1985) fue el primero en postular que la intensidad de la transmisión sináptica puede alterarse. En ello se basa la doctrina hebbeliana del aprendizaje, todavía hoy vigente, según la cual una sinapsis reacciona con mayor intensidad si se halla activa durante largo tiempo. Los neurólogos distinguen entre la potenciación a largo plazo (PLP) y la depresión a largo plazo (DLP). En la primera puede medirse en la neurona receptora, mediante una estimulación adecuada, un aumento de intensidad en la señal que le llega de la neurona emisora; en la segunda se observa una disminución en la respuesta de la neurona receptora. Este fenómeno puede observarse en todas las áreas del cerebro que intervienen en la memoria, a saber, el hipocampo, el núcleo amigdalino y las cortezas del cerebro y del cerebelo.

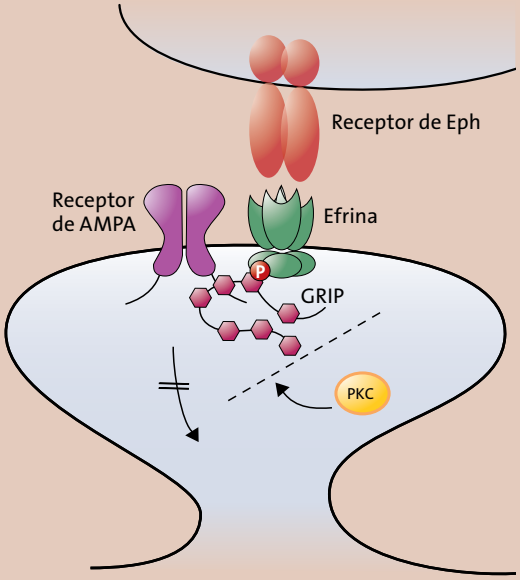
También aquí, la base reside en los procesos moleculares que tienen lugar a uno y otro lado de las sinapsis. Los receptores Eph y los ligandos de efrina son particularmente abundantes en el hipocampo y participan allí en la formación de espinas y sinapsis; asimismo, intervienen en la intensidad de la transmisión sináptica. De este modo, Rüdiger Klein y su grupo de trabajo pudieron demostrar en 2003 que los ligandos de efrina resultan indispensables para la formación de PLP y DLP en el hipocampo del ratón.

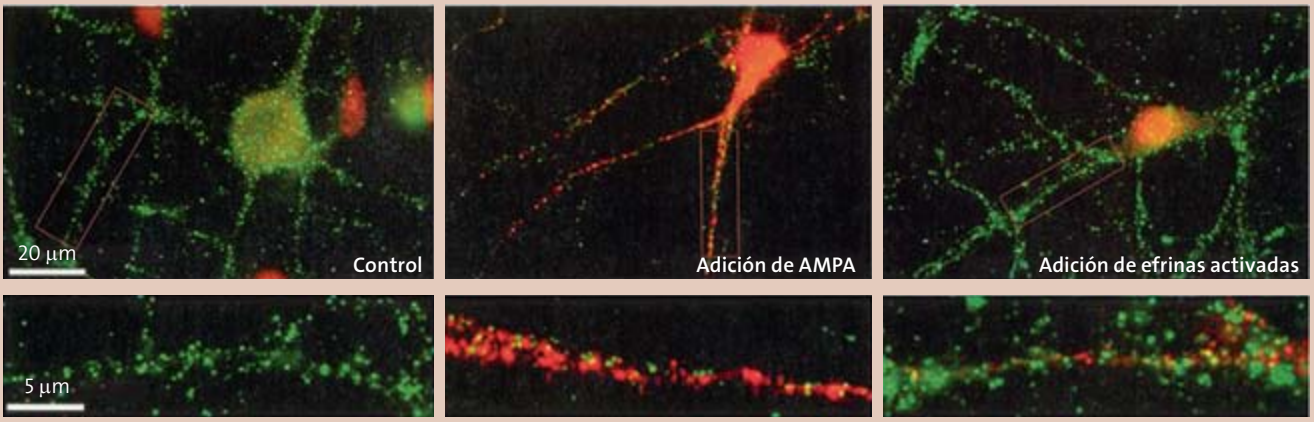
Dichas moléculas estabilizan así los receptores AMPA, los cuales transmiten señales en las sinapsis activas del encéfalo. La intensidad de la señal transmitida depende del número de receptores AMPA activos. Las moléculas receptoras están constantemente formándose y destruyéndose en la mem-

Señal de stop: la efrina estabiliza los receptores AMPA

Entre los neurotransmisores más importantes se encuentra el aminoácido glutamato. Puede unirse a varios receptores. Una subclase de estas moléculas receptoras se conoce como receptores AMPA, término derivado del nombre de la molécula adherible artificial AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico). Tales receptores no se hallan fijos en la membrana celular de las neuronas; activados mediante el AMPA, se almacenan en depósitos intracelulares mediante una endocitosis. De esa forma se encuentran en constante circulación entre la membrana celular y el interior de la célula.

Cuando, mediante una «molécula puente» GRIP (de *glutamate receptor interacting protein*), los receptores Eph de una célula vecina se acoplan a ligandos efrina, se forma entre ellos y los receptores AMPA un complejo estable que impide que los receptores AMPA desaparezcan de la membrana celular. El examen con el microscopio de fluorescencia muestra cómo aparecen los receptores AMPA sobre la superficie celular (*izquierda, en verde*). Tras aportar AMPA, los receptores emigran al interior de la célula (*centro, en rojo*). Los ligandos efrina activados impiden esta desaparición de la superficie (*derecha*).





DE «SERINE PHOSPHORYLATION OF EPHRIN B2 REGULATES TRAFFICKING OF SYNAPTIC AMPA RECEPTORS» C. ESSMANN ET AL EN *NATURE NEUROSCIENCE*, VOL. 11, N.O 9, PÁGS. 1035-43, 2008; GRÁFICO DE CLARA ESSMANN

brana de las sinapsis a partir de depósitos intracelulares y en la misma membrana nuevamente destruidas. Gracias a ello, la neurona puede reaccionar con rapidez a los cambios de señal y adecuarse al número de receptores AMPA de las sinapsis. La regulación exacta de esta reestructuración constituye un factor importante para la memoria.

En 2008 descubrimos uno de los posibles mecanismos de estabilización del receptor AMPA: a través de una «molécula puente», la GRIP (de *glutamate receptor interacting protein*), los ligandos efrina activados se unen a los receptores AMPA, impidiendo así que estos últimos puedan ser captados de nuevo por la célula. Por el contrario, las neuronas que carecen de efrinas eliminan en gran medida los receptores AMPA de sus membranas sinápticas y, en consecuencia, disminuyen la transmisión de la señal.

La capacidad del cerebro para adaptarse plásticamente se basa en la posibilidad de cambios en la red neuronal. Así, las espinas dendríticas se reestructuran de forma constante, sobre todo durante el desarrollo embrionario del cerebro, pero también después de sufrir lesiones cerebrales. En este contexto, la efrina y los receptores Eph ejercen una importante función en la formación de espinas en el embrión, por lo que también deben participar en los procesos curativos después de lesiones cerebrales. Puede que aquí se halle un tesoro todavía por descubrir para futuras posibilidades terapéuticas.

Clara Essmann *es especialista en medicina molecular y doctora en neurobiología en el grupo de* ***Amparo Acker-Palmer,*** *antes en el Instituto Max Planck en Martinsried. En la actualidad, Acker-Palmer es catedrática del departamento de neurobiología molecular y celular de la Universidad de Fráncfort.*

Para saber más

Grb4 and GIT1 transduce ephrinB reverse signals modulating spine morphogenesis and synapse formation. I. Segura et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 10, n.º 3, págs. 301-310, 2007.

Serine phosphorylation of ephrinB2 regulates traffiking of synaptic AMPA receptors. C. L. Essmann et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 11, n.º 9, págs. 1035-1043, 2008.

Ephrin Bs are essential components of the Reelin pathway to regulate neuronal migration. A. Sentürk, S. Pfennig, A. Weiss, K. Burk y A. Acker-Palmer en *Nature*, vol. 472, n.º 7343, págs. 356-360, 2011.

Excitotoxicidad y muerte de las neuronas

Los procesos de excitotoxicidad provocan la muerte de las neuronas. El estudio de los mecanismos moleculares de este daño celular y de los procesos fisiológicos implicados en la neuroprotección, asociado al desarrollo de fármacos, habrá de permitir el tratamiento de las agresiones excitotóxicas

SILVIA ORTEGA GUTIÉRREZ

EN SÍNTESIS

Muerte trágica

1 El concepto excitotoxicidad describe la muerte de neuronas a causa de una sobreestimulación del neurotransmisor excitatorio glutamato.

2 La excitotoxicidad acontece en ictus, trastornos neurodegenerativos y epilepsias, entre otros; también contribuye, como mínimo, a la dramática muerte neuronal que se da con frecuencia en dichas patologías.

3 Numerosos tratamientos farmacológicos se basan en el uso de antagonistas de glutamato, así como en la activación del sistema endocannabinoide del organismo.

Con el término *excitotoxicidad* se designa la muerte de las neuronas producida por la hiperactivación de los receptores de un neurotransmisor, el glutamato. Constituye este el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Las neuronas que lo alojan se llaman glutamatérgicas. Cuando se estimula una neurona glutamatérgica, la liberación sináptica de glutamato activa la neurona postsináptica; así procede la transmisión de la excitabilidad neuronal y la del impulso nervioso. Pero si, por alguna razón, fallan los mecanismos de estricta regulación a los que está sometido, se convierte en un proceso patológico, capaz de desencadenar una hecatombe entre las neuronas.

El glutamato, una vez liberado en la sinapsis, viaja a través del espacio sináptico y alcanza la neurona postsináptica, donde se une a sus receptores correspondientes. La unión del glutamato a sus receptores provoca la activación de estos.

Receptores de glutamato

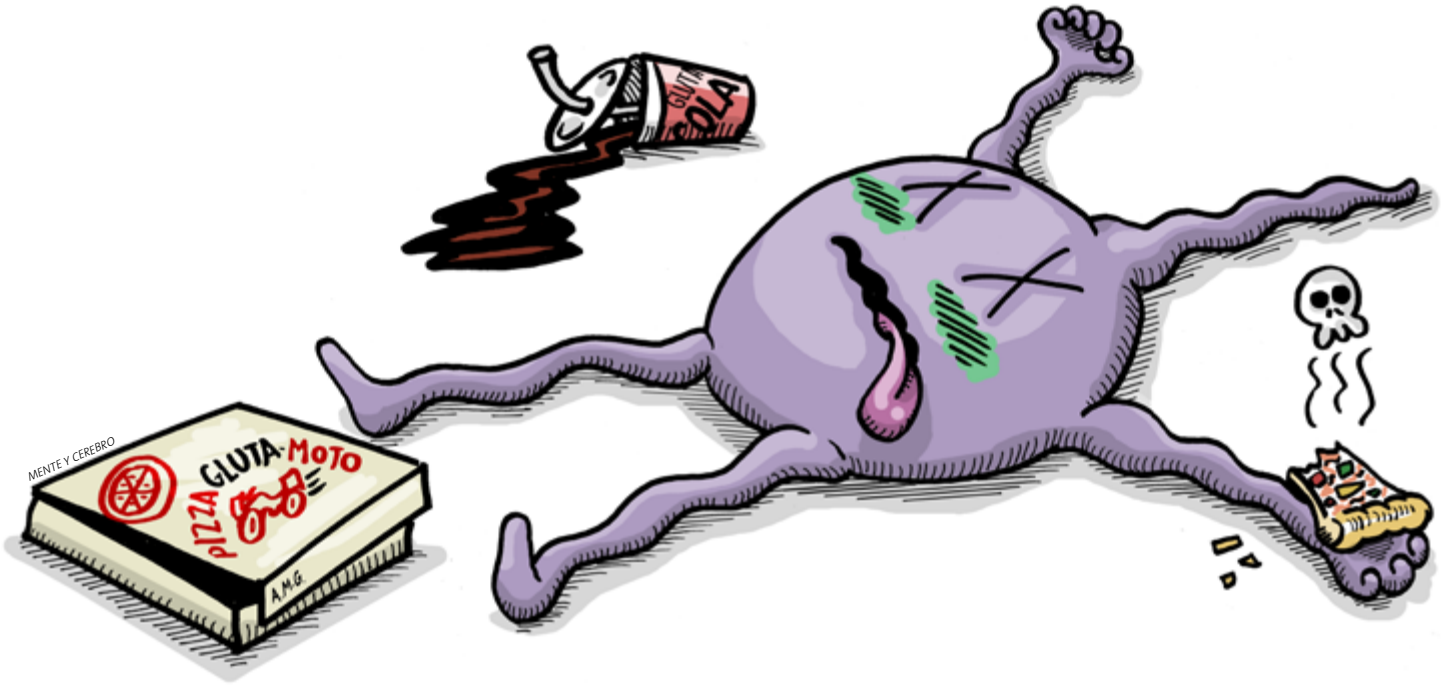
Los receptores de glutamato se dividen en dos grandes grupos: ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores ionotrópicos son canales iónicos; con otras palabras, su activación produce la apertura de un canal y deja paso a la entrada del ion calcio en el interior celular. Los receptores metabotrópicos presentan una estructura de siete segmentos transmembrana; pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Aquí nos centraremos en los receptores ionotrópicos de glutamato, que cumplen una misión capital en los fenómenos de excitotoxicidad ligados a la hiperactividad glutamatérgica.

En función de sus agonistas selectivos —llámase agonista la molécula que se une a un receptor y promueve la respuesta que caracteriza a este—, los receptores ionotrópicos se han venido agrupando en tres clases: receptores NMDA, activados por el *N*-metil-*D*-aspartato; receptores AMPA, activados por el a-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato, y receptores tipo KA, activados por kainato. En los tres casos se trata de proteínas multiméricas, constituidas por la asociación de distintas subunidades que forman el receptor canal iónico.

Las diferentes combinaciones en que pueden asociarse las subunidades para constituir los distintos receptores funcionales justifican la existencia de los tres tipos de receptores ionotrópicos, que divergen entre sí por su sensibilidad a los agonistas, el tiempo de respuesta y la existencia de otros sitios de unión para diversos ligandos.

Desde el punto de vista de la neurotoxicidad, los receptores NMDA, sujetos a unos procesos de regulación muy estrictos, son los más importantes. La activación del receptor requiere la unión simultánea de una molécula de glutamato y otra de glicina; ambas moléculas han de operar juntas: son coagonistas.

La conformación estructural del receptor puede modularse por el magnesio extracelular y por los protones. Su función se inhibe en un medio



ácido. Se inactiva también el receptor NMDA en presencia de calmodulina. La entrada de calcio en el interior celular activa la calmodulina, proteína que interacciona con el extremo C terminal de una de las subunidades aminoacídicas de los receptores NMDA. Esta interacción deja bloqueado al receptor. En el proceso inactivador interviene, además, otra molécula, la calcineurina, fosfatasa dependiente del complejo calcio/calmodulina. En resumen, nos hallamos ante un proceso bifásico de modulación, compuesto por una primera etapa de defosforilación del receptor NMDA, a la que sigue una segunda etapa de unión del complejo calcio/calmodulina.

Excitotoxicidad

En el extremo opuesto nos encontramos con una situación de hiperactividad. La sobreactivación de los receptores glutamatérgicos viene provocada por la liberación en masa de glutamato. En consecuencia, aumenta la concentración intracelular de calcio, incremento que desencadena cascadas tóxicas, conducentes, en último término, a la muerte de las neuronas. A ese fenómeno se le denomina excitotoxicidad.

Todos los tipos de receptores de glutamato pueden intervenir en procesos de excitotoxicidad. Además, la mayoría de los episodios excitotóxicos inducidos por el ion calcio son comunes a la activación de los receptores AMPA/KA y de los NMDA, si bien difiere la contribución de unos y otros a la excitotoxicidad.

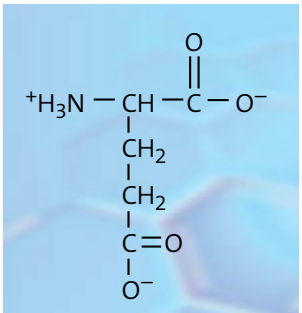
En los procesos de neurotoxicidad y muerte neuronal asociados a una exposición breve e intensa al neurotransmisor glutamato importan, sobre todo, los receptores NMDA. Por una razón principal: la activación de los NMDA promueve aumentos letales en la concentración intracelular de calcio; lo hace con una celeridad mayor que la activación de los receptores de tipo AMPA/KA. Pero si decae la activación de los NMDA, puede suceder que una sobreactivación de los receptores AMPA/KA produzca un aumento en la concentración intracelular de calcio, con la consiguiente neurodegeneración y muerte neuronal.

En cambio, los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) no parecen contribuir directamente a los procesos de excitotoxicidad, aunque sí podrían intervenir en la regulación de los mismos.

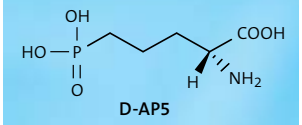
En determinadas regiones cerebrales, la lesión relacionada con la excitotoxicidad atañe a ciertos tipos de neuronas. Tal especificidad podría atribuirse a factores protectores (proteínas ligadoras de calcio) o a factores sensibilizantes (la expresión de receptores de glutamato permeables al calcio). Sabemos que la excitotoxicidad inducida in vitro por la activación de receptores de AMPA afecta a las interneuronas. Estas células expresan subtipos de receptores de AMPA con una gran permeabilidad al calcio, indicio de un posible mecanismo de su vulnerabilidad selectiva.

Histológicamente, la excitotoxicidad aguda se caracteriza por la formación de edemas en

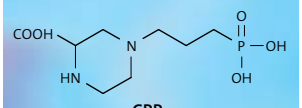
MORIR POR EXCESO
La sobreexcitación de los receptores glutamatérgicos, provocada por la liberación en masa de glutamato, aumenta la concentración intracelular de calcio, con lo que desencadena cascadas tóxicas que provocan, en último término, la muerte de la neurona.



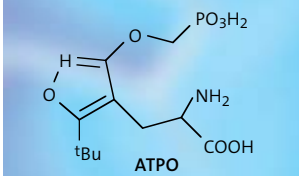
ESTRUCTURA EXPLOSIVA
Estructura del aminoácido glutamato. El principal neurotransmisor excitatorio.



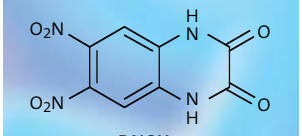
D-AP5



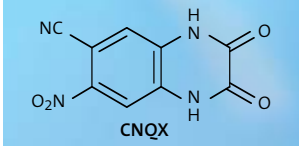
CPP



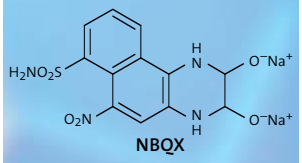
ATPO



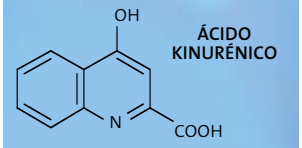
DNQX



CNQX



NBQX



ÁCIDO KINURÉNICO

Antagonistas del glutamato

El D-AP5 y el CPP son dos antagonistas de los receptores de glutamato más representativos; se comercializan. A este tipo de antagonistas de NMDA pertenece también el ATPO. El DNQX destaca entre los antagonistas de receptores de kainato. También se han desarrollado compuestos que desactivan más de uno de los tres subtipos de receptores, como el CNQX und NBQX. El ácido kinurénico bloquea incluso los tres subtipos de receptores.

los cuerpos celulares neuronales y las dendritas, en correlación con la localización predominantemente somatodendrítica de los receptores de glutamato.

Mecanismos moleculares de la excitotoxicidad

Aunque queda mucho por averiguar sobre los mecanismos moleculares y celulares de la excitotoxicidad, se conocen ya algunos aspectos. La estimulación excesiva de la neurona mediante la liberación de aminoácidos transmisores excitatorios provoca la hiperactivación de los receptores de glutamato. Esta, a su vez, induce un incremento excesivo de calcio intracelular, que provocará, a continuación, una alteración del metabolismo neuronal junto con la activación de una cascada celular autodestructiva.

En esa secuencia de autodegradación participan enzimas dependientes de calcio como las fosfatasas (así, la calcineurina), proteasas (calpaínas y caspasas) y lipasas, además de formarse especies reactivas de oxígeno (ROS). Algunos de estos eventos se desarrollan con suma celeridad; no tardan en provocar la muerte de la neurona. Otros provocan la muerte celular pero de forma más tardía; pertenecen a este segundo grupo las alteraciones metabólicas y la formación de ROS.

La bioquímica de las cascadas que terminan con la vida de la célula implica la activación de distintas enzimas catabólicas: proteasas (que hidrolizan proteínas), fosfolipasas (que catalizan la ruptura de diversos derivados lipídicos) y endonucleasas (que provocan la ruptura del ADN).

Entre las proteínas quinasas activadas por calcio, destacan la calmodulina quinasa dependiente de calcio (CaMK) y la isoforma dependiente de calcio de la proteína quinasa C (PKC). Estas dos proteínas quinasas modifican la función de muchos canales iónicos, incluidos los receptores NMDA y AMPA/KA, así como los canales de calcio dependientes de voltaje.

Producción de ROS, radicales libres y peroxidación de lípidos

Con la entrada masiva de calcio se forman especies reactivas de oxígeno. ¿Cuáles son los mecanismos bioquímicos que relacionan la síntesis de radicales libres y el aumento de calcio? Son varios. En una primera vía, se activa la fosfolipasa A_2 (PLA_2) en presencia de calcio. Esta enzima produce la liberación de ácido araquidónico por hidrólisis de sus lípidos precursores; se inicia entonces la cascada del ácido araquidónico, que origina la formación de radicales libres junto con la peroxidación de lípidos.

En una segunda vía, se estimulan los receptores NMDA, que activan la enzima óxido nítrico sintasa. Por intervención de esta, se libera óxido nítrico, que, al interaccionar con otras ROS, genera peroxonitrito, especie altamente reactiva.

Se basa una tercera vía de producción de radicales libres en el desacoplamiento del transporte mitocondrial de electrones. A partir de la cadena transportadora mitocondrial de electrones y de una forma dependiente del calcio, la activación de los receptores NMDA dispara la síntesis de especies reactivas de oxígeno.

En cultivos celulares, la producción de ROS es estimulada por concentraciones no neurotóxicas de NMDA. También se ha observado en ensayos en ratas que los receptores NMDA son responsables de una producción basal de ROS. Ahora bien, si se sobreestimula la actividad de los receptores NMDA, entonces la tasa elevada de ROS mitocondriales basta por sí sola para causar la neurotoxicidad.

En apoyo de la hipótesis que concede a los radicales libres una intervención principal en la excitotoxicidad, se ha demostrado que el tratamiento con agentes secuestradores de radicales libres inhibe la muerte neuronal promovida por la activación de los receptores AMPA o NMDA.

Importancia del catión Zn^{2+}

El catión Zn^{2+} puede contribuir a la muerte neuronal. ¿Cómo? Sabemos que se requiere la presencia de este ion para el funcionamiento correcto de muchas metaloenzimas y factores de transcripción, y sabemos que, en el sistema nervioso central, el catión forma parte de los procesos de señalización intracelular neuronal. A concentraciones bajas del ion Zn^{2+} se modifica la función de los canales de sodio, potasio o calcio, así como de algunos subtipos de receptores de GABA. El catión atenúa, además, la activación de los receptores NMDA.

Implicado en el proceso de neurotransmisión, el Zn^{2+} abunda en la brecha o hendidura sináptica durante la actividad neuronal. Y se ha sugerido su intervención en los procesos excitotóxicos tras descubrirse que el zinc presináptico puede trans-

locarse selectivamente en las neuronas del hipocampo y de la corteza, especialmente vulnerables al daño excitotóxico. Esta hipótesis concuerda con la observación de que la eliminación del Zn^{2+} a través de la formación de quelatos produce una reducción selectiva de la muerte neuronal excitotóxica.

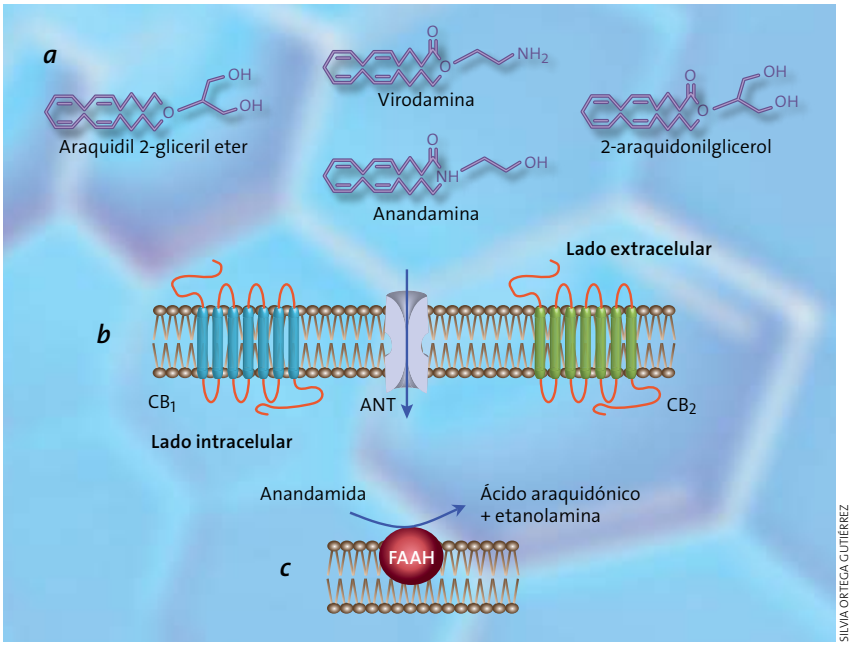
Muerte neuronal: apoptosis y necrosis

La causa de la muerte celular se atribuyó en un primer momento a la necrosis promovida por la autolisis de proteínas esenciales. A esa pauta se acomodaba la muerte neuronal excitotóxica, en un proceso que guarda correlación con los niveles de entrada de calcio: la eliminación o disminución de los niveles de calcio atenúa la muerte neuronal inducida por glutamato.

Sin embargo, la investigación revela que, en la lesión excitotóxica, las entradas masivas de calcio pueden desencadenar la intervención de cascadas de proteínas con actividad quinasa e inducir mecanismos de muerte celular programada, o apoptosis. La existencia de este mecanismo adicional se ha puesto de manifiesto a través de la administración de un antagonista NMDA en presencia de un compuesto inhibidor de la apoptosis. Se ha comprobado que la administración simultánea de ambos compuestos ejerce unos efectos neuroprotectores mayores que la administración de cada uno por separado.

Otro factor que interviene en la apoptosis es la disminución de los factores de crecimiento. Aunque se sabe de algún caso en que se ha experimentado un aumento de tales factores durante los fenómenos de excitotoxicidad. Esta paradoja aparente podría tener su origen en el mayor requerimiento de más concentración de neurotrofinas o de una mayor sensibilidad de las neuronas a las neurotrofinas para, tras los procesos desencadenantes de la excitotoxicidad, contrarrestar la presencia de radicales libres y otros efectos favorecedores de la apoptosis.

Se ha comprobado, a este respecto, que la adición exógena del factor de crecimiento nervioso o del factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF) atempera el daño neuronal producido tras un estímulo excitotóxico. Sigue, sin embargo, sin estar clara la función de las neurotrofinas; por un lado, parecen atenuar la apoptosis celular y, por otro, provocar un aumento de la necrosis excitotóxica.



SILVIA ORTEGA GUTIÉRREZ

Conviene tener en cuenta también que el estrés oxidativo puede desencadenar fenómenos apoptóticos; la exposición de las neuronas a radicales libres y la depleción de las defensas antioxidantes celulares (piénsese en el glutatión o la enzima superóxido dismutasa) favorecen la apoptosis. Otros factores desencadenantes son las alteraciones del metabolismo neuronal y la presencia de citoquinas proinflamatorias.

Mecanismos de neuroprotección

Ante el elevado daño neuronal, irreversible y subsecuente a un episodio excitotóxico, se impone con especial premura el desarrollo de terapias neuroprotectoras. Para reducir el daño neuronal se emplean remedios farmacológicos (corticosteroides, manitol o barbitúricos) y procedimientos mecánicos (hiperventilación, drenaje del fluido cerebroespinal e hipotermia). Pero no han cosechado un éxito reseñable.

Los tratamientos farmacológicos han venido insistiendo en la administración exógena de antagonistas de los receptores de glutamato, debido a su implicación en todos los fenómenos de excitotoxicidad. Sin embargo, se ha ahondado menos en el refuerzo de los propios mecanismos fisiológicos que se ponen en marcha cuando aparece un acontecimiento de este tipo. Desatención que cabe atribuir al desconocimiento de la naturaleza y funcionamiento de los mecanismos fisiológicos de defensa del organismo ante la agresión excitotóxica.

SISTEMA CANNABINOIDE CEREBRAL

Como otros sistemas cerebrales endógenos, el sistema cannabinoide endógeno consta de tres elementos fundamentales: ligandos endógenos (*a*), receptores específicos para cannabinoides CB_1 y CB_2 (*b*) y un sistema de terminación de la respuesta biológica inducida por la activación que los ligandos endógenos producen sobre sus receptores (*c*). Los endocannabinoides son transportados al medio extracelular por un transportador específico (ANT). A continuación acontece una degradación de la anandamida a través de la hidrólisis catalizada por la enzima intracelular amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés).

Antagonistas neuroprotectores

Sabemos ya que los antagonistas de los receptores ionotrópicos de glutamato presentan propiedades neuroprotectoras. Por lo que se refiere a los antagonistas NMDA, se han desarrollado antagonistas competitivos y no competitivos. Los competitivos son compuestos que se unen al mismo sitio que el glutamato, sin activar el receptor. Los antagonistas no competitivos se unen a un sitio distinto del glutamato, aunque su efecto final consiste también en impedir la activación del receptor.

Para obtener antagonistas NMDA se parte de estructuras similares al glutamato, que luego se van modificando químicamente y así lograr las propiedades de interés. Las principales modificaciones realizadas incluyen el alargamiento de la cadena hidrocarbonada, la introducción de un anillo en su estructura y el reemplazamiento del grupo w-carboxílico con un grupo de ácido fosfónico.

Hay varios antagonistas competitivos comerciales: el ácido *D*-(-)-2-amino-5-fosfonopentanoico (*D*-AP5) y el derivado ácido (±)-3-(2-carboxipiperazin-4-il) propil-1-fosfónico ((±)-CPP). De los antagonistas no competitivos del receptor NMDA, citaremos los derivados tartrato de ifenprodilo (tartrato de [a-(4-hidroxifenil)-b-metil-b-(4-bencil-piperidino)]etanol), que se liga al sitio de unión de poliaminas existente en el receptor NMDA, y la 7-cloro-4-hidroxi-3-[(3-fenoxi)fenil]quinolin-2[1*H*]-ona, que reconoce el sitio de unión de la glicina.

De los antagonistas de los receptores AMPA con propiedades neuroprotectoras cabe indicar el ATPO o ácido (*R*,*S*)-2-amino-3-[(5-*terc*-butil-3-(fosfonometiloxi))-4-isoxazolil]propiónico y el GYKI-52466 (1-(4-aminofenil)-4-metil-7,8-metilendioxi-5*H*-2,3-benzodiazpina). Entre los antagonistas de los receptores de kainato, señalemos el DNQX (6,7-dinitroquinoxalin-2,3-(1*H*,4*H*)-diona).

Estos antagonistas presentan elevados grados de selectividad hacia los subtipos de glutamato. Pero se han desarrollado también compuestos dotados de afinidad hacia más de un subtipo de receptor, que muestran una notable eficacia neuroprotectora. Nos referimos a los antagonistas AMPA/KA como el CNQX o FG-9065 (6-ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-(1*H*,4*H*)-diona) y el NBQX o FG-9202 (sal disódica de la 1,2,3,4-tetrahidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[*f*]quinoxalina-7-sulfonamida). Por último, como agente antagonista de los tres subtipos de receptores, NMDA, AMPA y KA, destaca el ácido kinurénico (ácido 4-hidroxiquinolina-2-carboxílico).

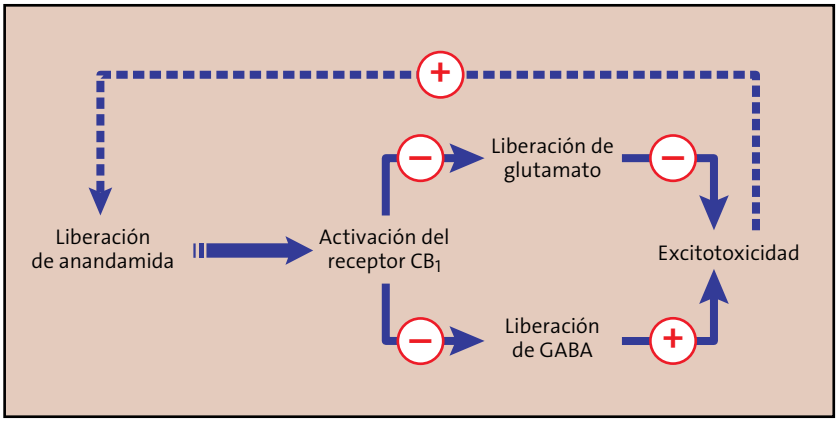
Sistemas endógenos de neuroprotección

Hemos reiterado que, ante un fenómeno de excitotoxicidad, entran en funcionamiento los mecanismos de neuroprotección fisiológicos de la célula, para amortiguar la intensidad de la agresión y evitar así la muerte de la neurona. A raíz del descubrimiento de propiedades neuroprotectoras en algunos ligandos de los receptores de cannabinoides, la investigación se ha volcado sobre la potencial capacidad neuroprotectora del sistema cannabinoide endógeno (SCE). En su comprensión se cifra ahora la esperanza de una terapia eficaz.

Igual que otros sistemas cerebrales endógenos, el SCE consta de tres elementos fundamentales: ligandos endógenos, receptores específicos para estos ligandos endocannabinoides y un sistema de terminación de la respuesta biológica inducida por la activación que los ligandos endógenos producen sobre sus receptores.

En su expresión bioquímica, eso significa que, entre los constituyentes fundamentales del SCE, se encuentran los receptores para cannabinoides CB_1 y CB_2, los ligandos endógenos anandamida (AEA), 2-araquidonilglicerol (2-AG), araquidil 2-gliceril éter (o noladín éter) y la virodamina, además del sistema de terminación, compuesto a su vez por dos elementos cuyo funcionamiento coordinado es el responsable de la inactivación fisiológica de los endocannabinoides. Este sistema consta de un mecanismo de recaptación, que se encarga de capturar los endocannabinoides liberados al medio extracelular y transportarlos al citoplasma, seguido de un proceso de hidrólisis

DOBLE EFECTO
A través de la liberación de anandamida mediante la excitotoxicidad se activa el receptor endocannabinoide CB_1, circunstancia que permite reducir la presencia del neurotransmisor excitatorio glutamato así como del neurotransmisor inhibidor GABA. Menos glutamato frena la excitotoxicidad; la escasez de GABA, en cambio, la favorece.



SILVIA ORTEGA GUTIÉRREZ

enzimática intracelular, catalizado por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés).

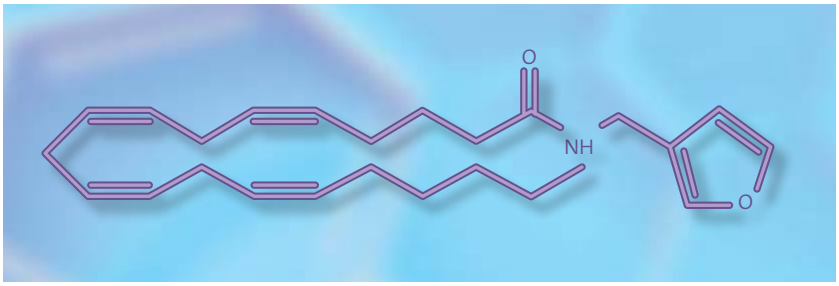
La primera prueba que revelaba la función neuroprotectora de las *N*-aciletanolaminas fue obtenida por Schmid y colaboradores a comienzos del decenio de los noventa. Pero pasaron algunos años hasta que se identificó y caracterizó la anandamida como el ligando endógeno de los receptores de cannabinoides. Es decir, hasta que se relacionó estas propiedades neuroprotectoras con el funcionamiento del SCE.

Más tarde, se confirmó la función neuroprotectora de los agonistas de los receptores de cannabinoides que defendían a las neuronas ante estímulos excitotóxicos e inhibían la transmisión glutamatérgica. Se atribuyó esa capacidad neuroprotectora al bloqueo de los canales de calcio. En el marco de esa explicación, la anandamida frenaba la entrada de calcio asociada a una activación de los receptores NMDA, efecto que se revierte en presencia de antagonistas de los receptores de cannabinoides. Se descubrió también que, en condiciones de excitotoxicidad, aumentaban los niveles de endocannabinoides, lo que refrendaba la labor neuroprotectora de estos compuestos.

Pero las pruebas recogidas no procedían solo de los ensayos in vitro. De los estudios in vivo se desprendía que la administración de cannabinoides aportaba un nivel notable de neuroprotección, aunque variable de acuerdo con la naturaleza del propio endocannabinoide implicado, el modelo experimental, la especie y edad de los animales y la gravedad de la lesión neuronal. Otros trabajos han señalado, sin embargo, una vinculación del aumento en la concentración de anandamida con un mayor daño excitotóxico.

Esta aparente contradicción se justifica por la acción reguladora del SCE, que difiere en los sistemas neurotransmisores (glutamatérgico y gabaérgico) según se trate de una activación local o generalizada y según el grado de la misma.

Se ha sugerido el mecanismo siguiente: en un primer paso, la anandamida activaría los receptores CB_1 implicados en la transmisión glutamatérgica, que quedaría bloqueada y explicaría los efectos neuroprotectores observados. Pero si la activación continúa de una forma global, más allá de las neuronas glutamatérgicas, se inhibirá la transmisión gabaérgica; esta, inhibidora por naturaleza, aumentará la excitación neuronal, con la intensificación consiguiente de los fenómenos de excitotoxicidad.



¿ARMA SECRETA?
Estructura del inhibidor de la recaptación de anandamida UCM707.

Tal hipótesis pone de manifiesto la importancia de elevar el tono endocannabinoide mediante agonistas indirectos, que promuevan la activación fisiológica y local, que es la que parece responsable de los efectos neuroprotectores beneficiosos. Apoyándose en esa idea se han obtenido unos resultados iniciales prometedores, con modelos in vivo de excitotoxicidad inducida por kainato, del compuesto UCM707 (*N*-(Fur-3-ilmetil)-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-icosa-5,8,11,14-tetraenamida). Esa molécula se considera el inhibidor de la recaptación de anandamida más potente y selectivo desarrollado hasta la fecha.

Se admite, sin apenas objeciones, que los efectos neuroprotectores están mediados por el receptor CB_1; por una razón sólida: revierten en presencia de SR141716A, un antagonista selectivo de CB_1. Su aplicación ofrece, sin embargo, un grave inconveniente: la activación de los receptores puede producir efectos psicotrópicos indeseados. Para obviarlos, hay que activar los receptores CB_1 de una forma local y selectiva. ¿Cómo? Mediante el empleo de agonistas indirectos.

Parece claro que los endocannabinoides AEA y 2-AG se sintetizan en el cerebro como mecanismo de defensa y protección; menos claros están los mecanismos moleculares implicados en esta neuroprotección. Y no podemos descartar la existencia de otros mecanismos independientes de los receptores de cannabinoides, ya que hay casos en que los efectos neuroprotectores no revierten en presencia de los antagonistas de cannabinoides.

***Silvia Ortega Gutiérrez**, bioquímica de formación, trabaja en el laboratorio de química médica de la Universidad Complutense de Madrid, dirigido por M.ª Luz López Rodríguez.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 11

Para saber más

Principios de neurociencia. E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessell. McGraw Hill-Interamericana de España, Madrid, 2001.

Cannabinoids and brain injury: Therapeutic implications. R. Mechoulam, D. Panikashvili y E. Shohami en *Trends in Molecular Medicine*, vol. 8, págs. 58-61, 2002.

CB_1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. G. Marsicano et al. en *Science*, vol. 302, págs. 84-88, 2003.

Neurogénesis

Durante mucho tiempo se consideró un apotegma de la neurología: en los cerebros adultos no se generan nuevas neuronas. Un error. No dejan de hacerlo a lo largo de toda la vida

GERD KEMPERMANN

EN SÍNTESIS

Neuronas nuevas en cerebros viejos

1 La tradicional teoría según la cual el cerebro no puede producir nuevas células nerviosas desde el alumbramiento es falsa. Se ha conseguido demostrar el proceso de neurogénesis adulta en humanos.

2 Las nuevas células nerviosas surgen en el hipocampo a partir de células madre neuronales. Posiblemente, estas células neoformadas desempeñan un importante papel en los procesos de aprendizaje y memorísticos.

3 El avituallamiento neuronal puede ser estimulado mediante la actividad intelectual y corporal. La neurogénesis adulta que se produce en el hipocampo impide quizá la pérdida intelectual y contribuye por tanto a una «vejez feliz».

Todavía en los cincuenta del siglo pasado se tomaba por verdad absoluta la imposibilidad de formarse nuevas neuronas en el cerebro. Pero ya en el decenio siguiente surgieron las primeras dudas. Los biólogos acababan de descubrir que las ratas, por lo menos, podían fabricar células cerebrales tras el nacimiento. Hubo de transcurrir un lapso de más de treinta años hasta que Peter Eriksson, de la Clínica Universitaria Sahlgrenska de Goteburgo, recabó pruebas de la existencia de ese fenómeno en el cerebro humano.

Desde entonces se han multiplicado las pruebas. El cerebro produce incesantemente y a lo largo de toda su vida nuevas células. Con toda justicia, la conocida como «neurogénesis adulta» se convirtió en el descubrimiento más importante de la investigación cerebral de los años noventa, vale decir, de la «década del cerebro».

No fue un camino de rosas. Cuando Joseph Altman, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, aportó las primeras pruebas sobre la neurogénesis adulta, recibió un rechazo casi unánime. Se daba por sentado que las neuronas adultas, completamente formadas, no podían dividirse. ¿De dónde procedían, pues, las nuevas células? Altman postuló la existencia de una suerte de células madre, responsables de estas reservas. Ahora bien, como la presencia de células de este tipo era totalmente desconocida en el cerebro, la hipótesis de Altman se tomó por una especulación sin fundamento.

Un almacén suplementario para un órgano en plena actividad

Un desdén parecido sufrió, a finales de los setenta, Michael Kaplan, de la Universidad de Boston. Kaplan se sirvió de imágenes obtenidas a través del microscopio electrónico para comprobar el carácter neuronal de unas enigmáticas nuevas células, aunque no pudo aclarar la cuestión de su procedencia. ¿Cómo podrían integrarse estas nuevas células en la arquitectura reticular sumamente compleja de nuestro cerebro? Un ordenador al uso no puede incorporar memoria suplementaria con tamaña facilidad. En el cerebro adulto, se pensaba por entonces, tendría preeminencia la estabilidad de las conexiones neuronales frente a su plasticidad, esto es, frente a su mutabilidad.

En el decenio de los ochenta, Fernando Nottebohm, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, realizó un descubrimiento esperanzador: los canarios adultos en primavera, justo cuando renuevan su repertorio de trinos, generan neuronas, y lo hacen precisamente en las áreas cerebrales que son responsables del aprendizaje de las habilidades cantoras. Los dedicados a la investigación cerebral prestaron una expectante atención, por una razón muy sencilla: los pájaros tienen que aprender sus manifestaciones sonoras de una forma similar a como el hombre actúa con el lenguaje. La relación con algo que guarda muchas similitudes con el proceso de aprendizaje humano hizo que la neurogénesis adulta adquiriera carta de verosimilitud. Los prejuicios comenzaron a desmoronarse.

De nuevo, ¿de dónde procedían las nuevas células? De las células madre. En la fase embrionaria, estas células pluripotenciales no se hallan todavía prefijadas hacia ninguna línea de desarrollo determinada y pueden alcanzar la maduración dentro de cualquier tipo celular. Junto a estas células madre embrionarias tan controvertidas, disponemos también, tras el nacimiento, de un reservorio similar que desempeña una serie de

funciones cruciales para la vida: las células madre adultas. Dicho reservorio se ocupa de que se elaboren incesantemente nuevas células sanguíneas, de que nuestra superficie corporal se renueve continuamente con nuevas células dérmicas, de que el pelo y las uñas crezcan y de que el epitelio intestinal se renueve sin pausa. Diríase que casi todos los órganos dispusiesen de células madre para su permanente renovación. Presumiblemente, solo los riñones carecen de esa fuente de renovación. Pero sí goza de ella el cerebro.

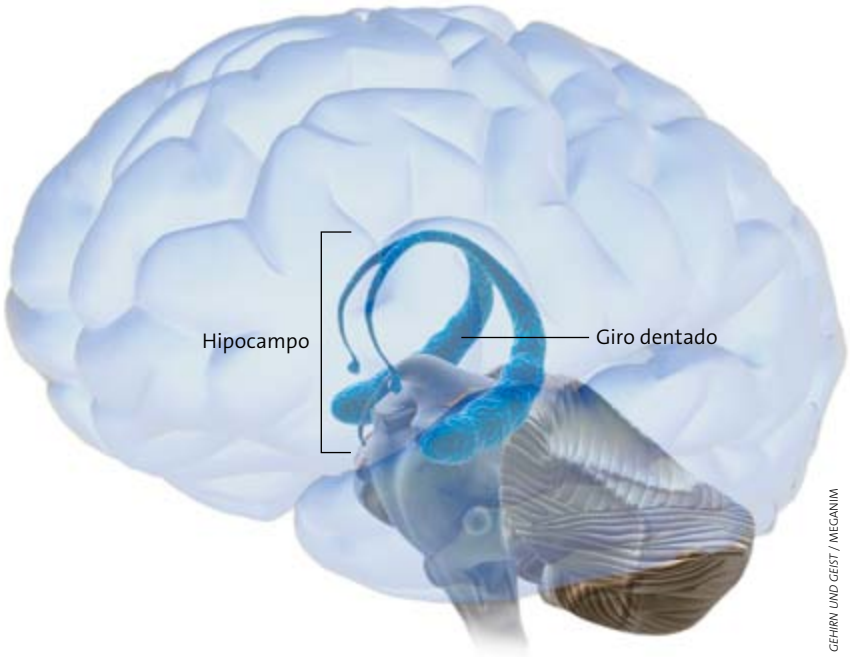
La prueba definitiva llegó en 1992. Brent Reynolds y Samuel Weiss, de la Universidad de Calgary, hallaron células madre adultas en el cerebro de ratones desarrollados; por su escaso número, habían escapado hasta entonces a su detección.

Con el descubrimiento de la neurogénesis adulta se derrumbó el mito de un cerebro cableado de una vez para siempre e incapaz de regeneración. El cerebro no trabaja como un ordenador rígido, sino que muestra una considerable plasticidad: establece sin cesar nuevas conexiones y permanece, por tanto, durante toda la vida con una capacidad de aprendizaje activa. La plasticidad no se encuentra limitada —como se supuso durante mucho tiempo— a los contactos entre las neuronas, las sinapsis, sino que afecta a las células nerviosas mismas a través de la neurogénesis. Se requiere solo la formación de unas pocas células nerviosas para que la arquitectura reticular del cerebro cambie de una manera sustantiva, siempre que ese ramillete de neuronas surjan en el lugar adecuado.

Una de las regiones más plásticas del cerebro adulto es la del hipocampo, que debe su nombre a su forma de caballito de mar. La estructura ejerce una función central en los procesos de aprendizaje y memoria. Sin ella no podríamos retener nada en la memoria a largo plazo e incluso olvidaríamos el contenido de este artículo tras haber realizado su lectura. El hipocampo ordena la información almacenada; por ello, podemos acordarnos de una secuencia de acontecimientos, así como orientarnos en el espacio.

Estado mental óptimo

Porque el hipocampo se resiente precozmente en los pacientes con alzhéimer, los trastornos de la atención y las pérdidas de orientación se encuentran entre los primeros síntomas de la demencia. Conviene, no obstante, tener presente además que las personas sanas se quejan a menudo de que, con el paso de los años, sienten mermada su actividad intelectual. El hipocampo parece ser, por tanto, una estructura cerebral cuya pérdida de capacidad percibimos con más nitidez en la vida cotidiana. La neoformación de células nerviosas podría contrarrestar esa reducción y contribuir a que el hipocampo se mantuviera flexible y adaptable en la vejez.



GEHRN UND GEIST / MEGANIM

SITUACIÓN ESTRATÉGICA
El hipocampo (*azul*) se encuentra por debajo de la corteza cerebral. En su área de entrada, el giro dentado, surgen las neuronas.

La neurogénesis del hipocampo se desencadena con estímulos procedentes del entorno. Lo ratificamos en 1997, cuando realizamos el siguiente experimento en nuestro laboratorio del Instituto Salk de Estudios Biológicos de La Jolla: preparamos un entorno rico en estímulos, con diferentes tipos de ruedas giratorias, túneles y juguetes; los ratones allí introducidos fabricaron más neuronas que sus semejantes que instalamos en tristes jaulas sin ningún elemento incitante.

A medida que envejecen, los animales van disminuyendo su capacidad para la neurogénesis. Pero tal capacidad nunca se pierde por completo. Si los animales permanecen durante meses en un entorno interesante, la neurogénesis se mantiene a un nivel alto en el transcurso de ese lapso. La estimulación mediante un entorno rico en incitaciones se puede cuantificar muy bien en pruebas de aprendizaje en las que los animales tienen que memorizar un camino de huida que les permite escapar de un estanque de agua.

No sabemos todavía si las nuevas células nerviosas son las que determinan la elección de las

No todas las neuronas son insustituibles. También el cerebro adulto puede formar nuevas células nerviosas

El hipocampo: la cuna de las neuronas

Según ha puesto de relieve la anatomía cerebral, las nuevas células nerviosas surgen en el giro dentado, estructura del hipocampo que representa la puerta de entrada a nuestra central de memoria. Se sospecha que se realiza allí la compresión de la información aferente, en un proceso muy similar al de la compresión de las imágenes de alta calidad que se realiza en los ordenadores. La marea de percepciones sensoriales aferentes, cuya elaboración prosigue en regiones corticales superiores, recibe una ordenación previa y clasificación espacial y temporal en el giro dentado, donde se les relaciona además con los sentimientos.

El hontanar de la renovación, constituido por las células troncales, se ubica en el límite entre la «capa granular» del giro dentado, donde residen los cuerpos celulares de las neuronas, y el contiguo «hilus», que contiene los axones, las prolongaciones de las células nerviosas que transportan las señales. Con determinadas técnicas de tinción se pueden marcar aquellas células que tienen el doble de material genético. Así podemos discriminar del resto de las neuronas las células madre del giro dentado capaces de dividirse. Tras la división, las células progenie se dirigen hacia la capa granular, en donde se desarrollan hasta convertirse en células nerviosas adultas con sus largas prolongaciones características.

Nosotros hemos demostrado que la neoformación neuronal viene regulada, además, por una compleja red genética. Cuando comparamos entre sí los modelos de actividad de un total de 12.000 factores hereditarios presentes en los cerebros de ratones, identificamos doce genes que podrían operar como reguladores principales, habida cuenta de su capacidad para controlar su propia actividad. Dos de ellos nos eran ya conocidos como genes de las células madre, otros seis guardaban una relación directa con la neurogénesis y los cuatro restantes nos eran desconocidos hasta entonces.

La posición estratégica del giro dentado, situado al comienzo del flujo de información del hipocampo, desempeña un papel decisivo en la neurogénesis. En ese nivel preciso, un número moderado de nuevas neuronas condicionan la elaboración de los estímulos aferentes. Con otras palabras, la neurogénesis no modifica tanto la memoria del «ordenador cerebral» cuanto su procesador.

mejores vías en estos test de aprendizaje. Sin embargo, nuestro descubrimiento podría explicar por qué una vida activa disminuye el riesgo de una degeneración intelectual. Los avances de la medicina nos proporcionan una mayor esperanza de vida; mas, para gozar de una buena calidad de vida en esos años prolongados, resulta imprescindible la salud del cerebro. Una «vejez feliz» implica, ante todo, mantenerse, hasta en la edad más provecta, en un perfecto estado intelectual. En nuestra opinión, la neurogénesis adulta representa un factor esencial para la consecución de ese estado óptimo.

¿Cuáles son los mecanismos implicados en la formación de nuevas células nerviosas? Según parece, el proceso se desarrolla en varias etapas, coordinadas y reguladas con precisión. En primer lugar, las células madre y las células precursoras neuronales se multiplican. A continuación, la progenie inmadura se distribuye en función de las necesidades. En esta segunda fase se decide si las células neoformadas son incorporadas a largo plazo a la red neuronal o no. Además, al igual que sucede en el cerebro embrionario, las células madre del hipocampo adulto que toman parte en el proceso producen más neuronas de las necesarias. Es decir, se elabora un excedente de células, con una fecha temprana de caducidad. Es decir, mueren muchas si cesan los estímulos externos. Los estímulos de aprendizaje y las experiencias de un entorno complejo (la actividad intelectual) favorecen la supervivencia de las nuevas células.

El beneficio del ejercicio físico

Para sorpresa nuestra, comprobamos en 1997 que no solo la actividad intelectual sino también la corporal estimulaba la neurogénesis adulta. Los ratones de nuestro ensayo que disponían de ruedas giratorias poseían el doble de células nerviosas nuevas que aquellos otros que carecían de instrumentos para realizar una actividad física. Este aumento era consecuencia de una actividad acrecentada de las células madre y no —como sucedía en el caso de los test de aprendizaje por experiencia— a la mayor tasa de supervivencia de las células predecesoras.

Pudiera ser que solo la combinación de ambas actividades —la física y la mental— produjera un estímulo para ese incremento funcional. En todo caso, permanece como cuestión abierta en qué medida estos resultados pueden trasladarse al ser humano. El hombre, a diferencia del animal, puede realizar actividades intelectuales aisladas; en los animales, la actividad cognitiva está inseparablemente unida al movimiento corporal. La estricta separación entre el trabajo corporal y el mental hizo su aparición en la evolución muy tardíamente. Los propios niños pequeños solo son capaces de descubrir el mundo si se mueven en él.

Hay más. La neurogénesis adulta no depende en exclusiva de una menor o mayor actividad física y mental. En experimentos con animales se han venido descubriendo una serie de factores que intervienen en la formación de las células nerviosas nuevas. Esta sensibilidad inespecífica frente a distintos estímulos actuaba primero de

forma irritante, pero también podía indicar que nos encontrábamos ante un mecanismo controlador muy preciso que sirviera para mantener en equilibrio, unos frente a otros, muchos factores reguladores.

Un ejemplo de fina regulación nos lo ofrece el cortisol, hormona imprescindible para la vida. En situaciones de tensión, el cuerpo libera la hormona, aunque un nivel excesivo de la misma en sangre debilita a las células nerviosas. En la depresión se presenta alterado el mecanismo de regulación del cortisol. Y, según descubrieron Elizabeth Gould y Bruce McEwen, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, la corticosterona (nombre que recibe la hormona correspondiente en los roedores) inhibe la neurogénesis adulta. En 1997, ambos y Eberhard Fuchs, del Centro de Primates de Gotinga, mostraron que el estrés frenaba, en las musarañas arborícolas, la neoformación de células nerviosas.

En el año 2000, Barry Jacobs, de la Universidad de Princeton, avanzó la hipótesis de que la depresión debíase a una neurogénesis adulta alterada por culpa de una regulación deficiente del cortisol. Cierto es que se dan otros factores y que el cortisol no afecta solo a la neurogénesis. Pero el ejemplo del cortisol evidencia la tenue frontera entre los efectos positivos y negativos: los ejemplos mencionados de actividad «positiva» van unidos a una liberación aumentada y mantenida de cortisol.

Por consiguiente, lo adecuado sería establecer un rango óptimo dentro de cuyos límites pueda moverse la regulación del cortisol y, en analogía con ella, la de la neurogénesis adulta. Creemos que ese estado idóneo se conseguiría mediante la actividad física y la atención intelectual continuada; es decir, mediante un «estrés bueno». Exactamente, en este equilibrio residiría el arte de envejecer felizmente.

Mantenimiento garantizado

La neurogénesis adulta garantiza el «mantenimiento de la red» cerebral durante toda la vida. ¿Podrían también repararse, por ese mismo proceso, lesiones cerebrales? No en grado notable. Por lo que se sabe, el cerebro adulto repara con escaso éxito, si alguno, las lesiones graves. Porque no lo consigue, muchas enfermedades neurológicas se cronifican y resulta imposible la recuperación de la mortandad celular producida en un ictus.

O pensemos en los ataques epilépticos. Tienen su origen en el hipocampo y estimulan la actividad divisoria de las células madre. Las células nerviosas neoformadas no mitigan el padecimiento, sino que estabilizan el estado patológico. Una autorreparación del cerebro parece también aquí apenas posible.

Aunque las células madre neuronales pueden darse en todas las regiones cerebrales, les está reservado al hipocampo y al bulbo olfatorio la posibilidad de fabricar nuevas células nerviosas durante toda la vida. Ignoramos el motivo. Desconocemos también la función de las células madre en las demás áreas cerebrales. Lo único asentado es que reaccionan ante diferentes trastornos (circulación deficiente, tumores e inflamaciones) o ante la actividad corporal.

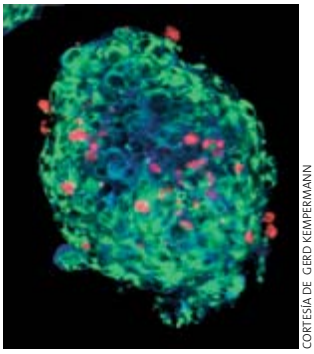
Considerado en perspectiva, quizás algún día se consiga provocar, mediante los medicamentos apropiados, una «neurogénesis regenerativa». En ese contexto, la «terapia de células madre» adquiriría un significado inédito; no se trataría de tejidos trasplantados y previamente cultivados en un laboratorio, sino de células troncales «del propio lugar» que se encargarían de restañar el daño.

Las células troncales desempeñan funciones cerebrales importantes en aspectos muy dispares. Si recordamos que solo una de cada diez células cerebrales es neurona, habrá que reconocer la probabilidad de que, también para el restante noventa por ciento (las células de la glía), el reservorio de células madre cumpla cometidos de interés. Más aún: por esa vía, el reservorio de células troncales podría intervenir en la adaptación de las funciones cerebrales.

Probablemente, la neurogénesis adulta representa solo un caso especial del complejo de tareas que desempeñan las células madre en la operación de un cerebro sano. Su investigación pertenece, por tanto, a los grandes temas de la moderna neurociencia. En el terreno de la medicina regenerativa, en el que se busca comprender y tratar la enfermedad en su raíz, el potencial de las células madre para la plasticidad celular desempeña un papel principal.

Gerd Kempermann *dirige el grupo de trabajo sobre células troncales neuronales del Centro Max Delbrück de Medicina Molecular (MDC) en Berlín-Buch, así como el grupo de investigación «permisividad neurógena» de la Fundación Volkswagen en el Hospital de la Charité berlinesa.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 19



CORTESÍA DE GERD KEMPERMANN

La fuente de la renovación

Las células madre adultas situadas en el giro dentado del hipocampo maduran hasta convertirse en neuronas. Las células madre capaces de dividirse se encuentran aquí marcadas con una sustancia roja que se incorpora al material genético duplicado.

Para saber más

More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. G. Kempermann et al. en *Nature*, vol. 386, n.º 6624, págs. 493-495, 1997.

Neurogenesis in the adult human hippocampus. P. S. Eriksson et al. en *Nature Medicine*, vol. 4, n.º 11, págs. 1313-1317, 1998.

Regeneración de las células nerviosas en adultos. G. Kempermann, F. H. Gage en *Investigación y Ciencia*, págs. 14-19, julio de 1999.

Natural variation and genetic covariance in adult hippocampal neurogenesis. G. Kempermann et al. en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, n.º 3, págs. 780-785, 2006.

Adult neurogenesis. Stem cells and neuronal development in the adult brain. G. Kempermann. Oxford University Press, Oxford, 2006.

Contra el freno del crecimiento neuronal

Las lesiones de la médula espinal ocasionan con frecuencia paraplejia. Una de las líneas de investigación actuales se centra en contrarrestar la incapacidad regeneradora del sistema nervioso central. Ello podría llevar al desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos

ANITA BUCHLI Y MARTIN SCHWAB

EN SÍNTESIS

Reparación compleja

1 Las lesiones de las conexiones nerviosas en el sistema nervioso central no se regeneran: moléculas como la proteína Nogo impiden un nuevo crecimiento de las fibras seccionadas.

2 Anticuerpos específicos contra Nogo neutralizan el efecto de la proteína, con lo que posibilitan el crecimiento nervioso.

3 Se investiga el uso de anticuerpos de Nogo para el tratamiento de la paraplejia.

Una lesión de la médula espinal, en la mayoría de las ocasiones a consecuencia de un accidente, implica muy a menudo una paraplejia. El flujo de información que queda interrumpido entre el cerebro y el resto del cuerpo supone la incapacidad de movimiento desde el lugar de la lesión hacia abajo; el paciente pierde también por completo la sensibilidad en esa región, así como el control sobre la vejiga y el intestino.

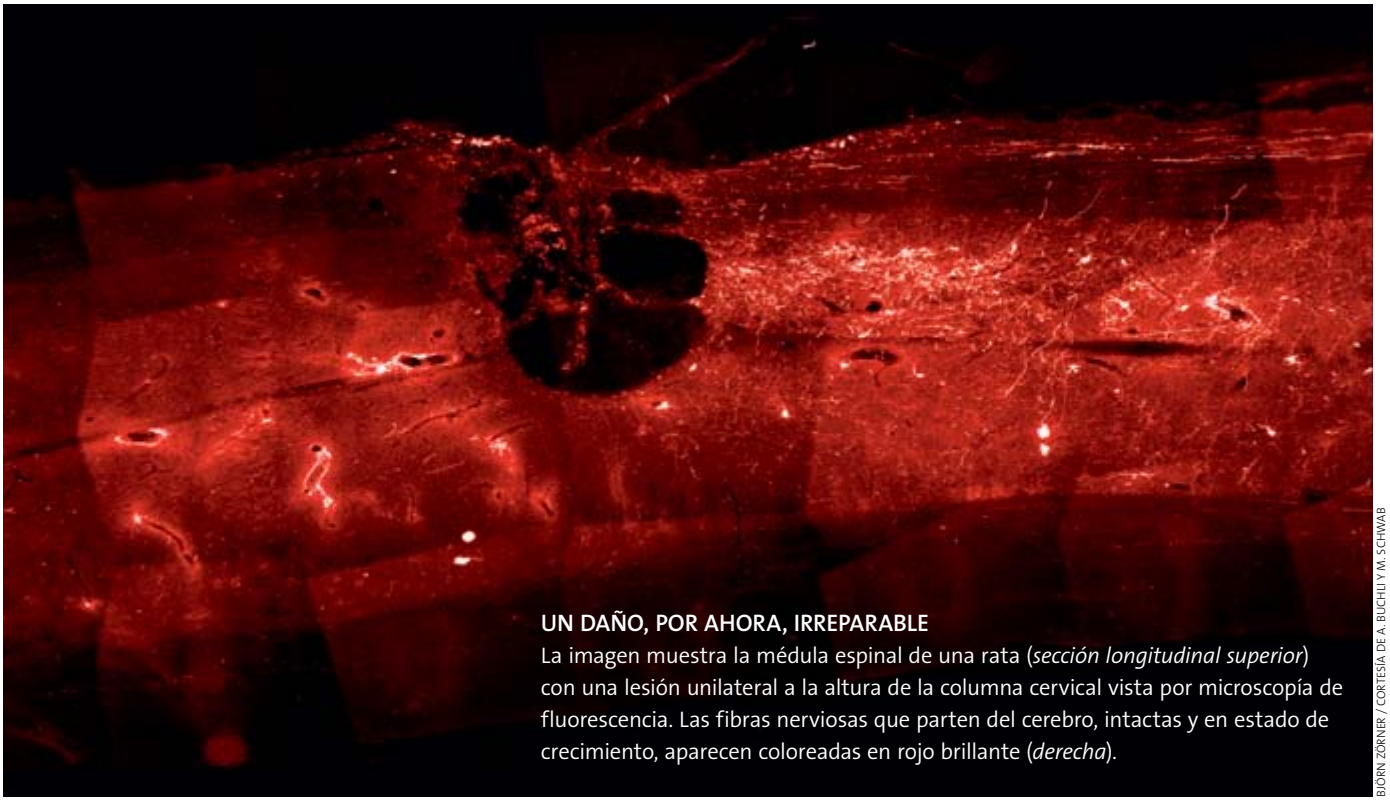
Ya en la Antigüedad, los médicos describieron casos semejantes. Desde el punto de vista clínico, se consideró durante largo tiempo que no existían esperanzas de supervivencia para estos enfermos. Todavía en los años treinta del siglo XX moría más del 80 por ciento de los pacientes durante las dos primeras semanas tras la lesión. El 20 por ciento restante sobrevivía por lo común dos o tres años más, hasta que una infección de las vías respiratorias o urinarias les causaba la muerte.

Fue a mediados del siglo XX cuando aumentó la esperanza de vida de las personas con paraplejia gracias a tres importantes aportaciones: el médico judío-alemán Ludwig Guttmann (1899-1980) estableció unidades de tratamiento especializadas durante la II Guerra Mundial en su exilio británico; se descubrieron los antibióticos, hallazgo que posibilitó el tratamiento de las infecciones bacterianas; y, por último, pero no por ello menos importante, los avances técnicos permitieron la creación de aparatos auxiliares novedosos, algunos de ellos dirigidos a mejorar la locomoción o la respiración de los pacientes.

Dichas iniciativas aumentaron las expectativas y la calidad de vida de los afectados; sin embargo, seguía sin encontrarse una solución a la lesión como tal. La mayoría de los investigadores pensaban que, en el **sistema nervioso central (SNC)** del adulto, la regeneración de fibras nerviosas seccionadas resultaba imposible. Tendría que pasar casi medio siglo para que este dogma fuera puesto en entredicho. Los conocimientos actuales en investigación básica, en combinación con las nuevas tecnologías, han abierto un camino hacia la posibilidad de recuperar las conexiones lesionadas en la médula espinal.

El SNC humano se compone de más de 100 mil millones de neuronas que, mediante sus prolongaciones, se hallan conectadas entre sí y con el resto del cuerpo. Cuando se lesionan las fibras nerviosas del cerebro o de la médula espinal en los mamíferos adultos, brotan otras nuevas, pero mueren rápidamente. Por el contrario, las conexiones nerviosas dañadas del **sistema nervioso periférico (SNP)** se regeneran, por lo general, bien. Así, las prolongaciones nerviosas de un dedo seccionado crecen de nuevo tras su sutura. Transcurrido algún tiempo, el paciente puede volver a mover el dedo lesionado, así como percibir la presión o el calor a través de él. El porqué de esa diferencia entre el sistema nervioso central y el periférico ha permanecido sin aclarar durante mucho tiempo.

En 1911, Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) intentó descifrar ese misterio. Para ello trasplantó en unos conejos nervios del SNP al sistema central.



UN DAÑO, POR AHORA, IRREPARABLE
La imagen muestra la médula espinal de una rata (*sección longitudinal superior*) con una lesión unilateral a la altura de la columna cervical vista por microscopía de fluorescencia. Las fibras nerviosas que parten del cerebro, intactas y en estado de crecimiento, aparecen coloreadas en rojo brillante (*derecha*).

BJÖRN ZÖRNER / CORTESÍA DE A. BÜCHLI Y M. SCHWAB

Previamente había constatado que las prolongaciones nerviosas periféricas crecían de nuevo tras producirse una lesión. A continuación, Cajal extirpó a uno de los conejos un segmento de nervio ciático (forma parte del SNP) y lo implantó en el cerebro del mismo animal. Pasado algún tiempo, observó que habían crecido en el nervio fibras nerviosas. El experimento parecía indicar, por consiguiente, que las neuronas centrales, bajo determinadas condiciones, podían estimularse para lograr su regeneración. Pero ¿cuáles eran esas condiciones?

Una buena tinción para ver

El descubrimiento de Ramón y Cajal cayó en el olvido. Habría que esperar hasta finales de los años setenta del siglo XX para que los investigadores empezaran a ocuparse nuevamente de esa cuestión. En esas fechas, las técnicas desarrolladas posibilitaron por vez primera teñir células nerviosas individuales de forma específica, de manera que se hacía visible el crecimiento de las fibras, incluso dónde acontecía exactamente. Albert Aguayo, de la Universidad McGill en Montreal, combinó los experimentos de trasplantes, tal y como los había realizado Ramón y Cajal en su época, con el marcaje específico de fibras nerviosas. De esa manera mostró que un fragmento de tejido nervioso periférico implantado permitía la aparición de brotes en neuronas centrales. A su vez observó que un fragmento de tejido procedente de la médula espinal trasplantado en el tejido nervioso periférico no producía efecto alguno. Aguayo y su equipo supusieron que el tejido nervioso periférico contenía factores estimuladores del crecimiento.

A raíz de ello, en los años ochenta, los científicos buscaron en el SNC sustancias de esa índole. El laboratorio de Hans Thönen, en el Instituto Max Planck de Psiquiatría de Múnich, encabezaba dicha línea de investigación. En el equipo trabajaba por entonces uno de nosotros (Schwab) como investigador novel. El estudio se centraba en el transporte de factores de crecimiento y otras moléculas en el interior de las fibras nerviosas del SNC.

En 1985 se logró un descubrimiento decisivo: los potenciadores del crecimiento (factores neurotróficos) no bastaban por sí solos para que las células nerviosas del SNC crecieran. La hipótesis de Aguayo quedó así rebatida. En el cerebro y en la médula espinal había unas sustancias determinadas que inhibían el crecimiento. En otras palabras, se empezó a considerar la hipótesis contraria.

A continuación, en la Universidad de Zúrich emprendimos la búsqueda de esas sustancias inhibidoras del crecimiento en el SNC. Mediante experimentos con cultivos celulares descubrimos en 1988 que la detención del crecimiento se debía

Sistema nervioso central (SNC)

Concepto genérico para el cerebro y la médula espinal. La mielina que reviste las fibras nerviosas del SNC se encuentra formada por los oligodendrocitos, células que impiden la regeneración de las fibras lesionadas.

Sistema nervioso periférico (SNP)

Engloba los nervios que transmiten informaciones entre el sistema nervioso central y las restantes partes del cuerpo. Su capa mielínica procede de las células de Schwann; no impiden la regeneración nerviosa.

Ludwig Guttmann y los Juegos Paralímpicos

Durante su época de médico principiante en un hospital para accidentados, Ludwig Guttmann (1899-1980) vivió una experiencia que le impactó: un joven con una reciente lesión de médula espinal a la altura de la cadera fue enyesado sin anestesia por el cirujano responsable. Al cabo de pocas semanas, el afectado murió por una infección ascendente del tracto urinario. El médico que llevó el caso había profetizado desde un principio a Guttmann que las posibilidades de supervivencia de un paciente de tales características eran tan escasas que no podía hacerse nada por él. Esa era, por lo demás, la opinión aceptada de forma unánime por los profesionales sanitarios de entonces, parecer que se mantendría inalterado hasta los años cuarenta del siglo XX.

Tras forjarse un nombre como médico en Breslavia con el tratamiento de las lesiones de médula espinal, Guttmann tuvo que emigrar a Inglaterra en 1939 a causa de sus orígenes judíos. El Ministerio de Salud británico había empezado a establecer al comienzo de la Segunda Guerra Mundial un Servicio Médico de Urgencias, para el que construyeron barracones hospitalarios en lugares apartados con el fin de acoger a los numerosos heridos de guerra y evitar la saturación de los hospitales urbanos.

Guttmann asumió a comienzos de 1944 la dirección de una de esas unidades en Stoke Mandeville, en las cercanías de Londres, la cual estaba destinada a las lesiones de la médula espinal. Allí, junto con su equipo, emprendió el desarrollo de nuevos métodos de rehabilitación para los pacientes con paraplejia. Su idea de un tratamiento integral confirmó la terapia estándar de los centros de rehabilitación actuales. En líneas generales, se trataba de evitar las complicaciones producidas por las heridas de decúbito y las infecciones bacterianas de las vías urinarias. A continuación, se llevaba a cabo un entrenamiento de movimiento intensivo. Guttmann sostenía que el deporte era la clave del éxito en la rehabilitación.

Con el fin de fomentar la actividad deportiva entre sus pacientes, este médico emprendedor organizó, coincidiendo con los Juegos Olímpicos de Londres de 1948, los Juegos de Stoke Mandeville. En ellos, los participantes parapléjicos compitieron en la modalidad de tiro con arco. El evento supuso el pistoletazo de salida de los Juegos Paralímpicos, competición mundial ideada para deportistas con discapacidad que inició su trayectoria en 1960.

DPA / PHOTOSHOT (*Guttmann*); FOTOLIA / SHARIFF CHE'LAH (*juegos paralímpicos*)

a la **mielina**, sustancia aislante que reviste las fibras nerviosas y acelera la conducción de los impulsos eléctricos. En el SNC, los oligodendrocitos forman la mielina; en cambio, en el SNP, dicha labor compete a las células de Schwann. Solo la primera impide los brotes de las fibras nerviosas; por el contrario, la mielina de las células de Schwann sí los permite.

El paso que dimos acto seguido consistió en la producción de anticuerpos neutralizantes contra los oligodendrocitos. Se trataba de una mezcla de anticuerpos que se unían a distintos constituyentes de las células de mielina. La idea subyacente era que si los oligodendrocitos contenían realmente moléculas inhibidoras del crecimiento, algunos de los anticuerpos irían dirigidos contra ellas y bloquearían su actividad.

Probamos la mezcla de anticuerpos en cultivos celulares que contenían un fragmento de nervio óptico de un animal adulto, es decir, una parte del sistema nervioso central. Añadimos neuronas y observamos, tras inyectar los anticuerpos en el fragmento de nervio óptico, que empezaban a crecer brotes de las neuronas contiguas en el tejido del nervio óptico. Quedó confirmada nuestra hipótesis: en el SNC adulto, determinadas sustancias inhibidoras del crecimiento impiden la regeneración; no es, pues, la carencia de moléculas estimuladoras del crecimiento la causante [*véase* «Regeneración de la médula seccionada», por Ulrich Kraft; MENTE Y CEREBRO, n.º 16].

A continuación, se trataba de descubrir qué molécula de la mielina provocaba ese efecto, objetivo que llevó a buen puerto nuestro grupo de Zúrich. A partir de mielina bovina se aisló una proteína que inhibía por sí sola el crecimiento nervioso en el SNC adulto. Dicha proteína fue bautizada con el nombre de **Nogo** (del inglés *no go*, «no seguir»). Ahora era posible producir anticuerpos específicos que se unieran a Nogo y la desactivaran.

Mielina

Aislante multicapa que recubre los axones (prolongaciones más largas de las neuronas). Está formado, en gran parte, de lípidos, pero alrededor de un cuarto de sus componentes son proteínas; entre ellas, la inhibidora del crecimiento Nogo.

Nogo

Proteína de la mielina del sistema nervioso central que impide el crecimiento de las fibras nerviosas y, con ello, la regeneración de las fibras lesionadas.

Cultivamos células nerviosas sobre una capa de mielina, a las que, en placas de Petri, añadimos anticuerpos de Nogo. A continuación, las neuronas empezaron a formar prolongaciones. Se mostró que la proteína Nogo poseía una función decisiva como inhibidor del crecimiento nervioso.

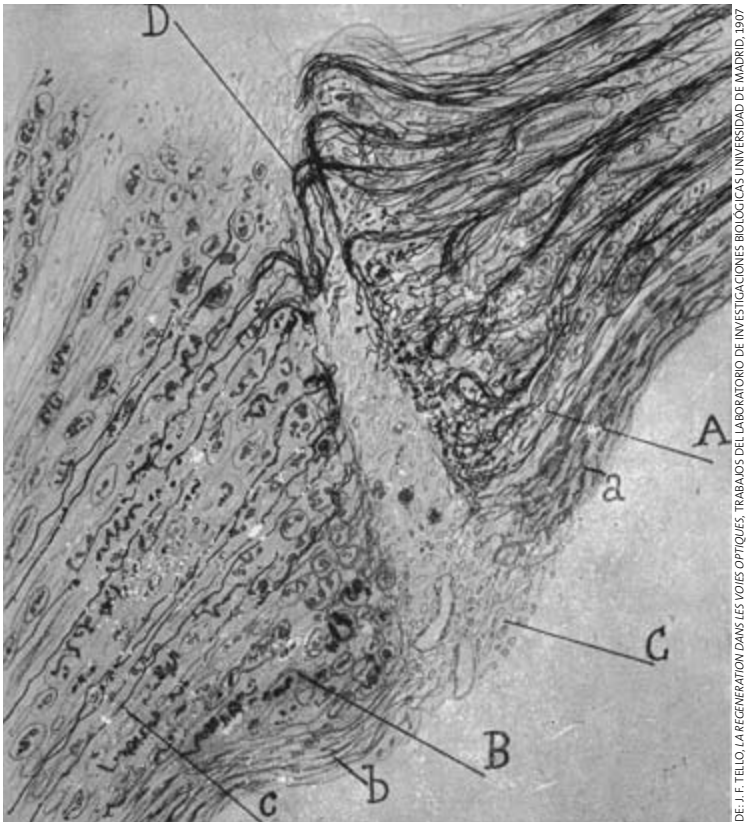
Ya por entonces barajábamos la posibilidad de emplear tales anticuerpos en el tratamiento de pacientes con paraplejia. Los experimentos con cultivos celulares poseen un valor concluyente limitado, ya que no pueden remedar de forma adecuada los complejos procesos e interacciones que tienen lugar entre los órganos humanos. Por dicha razón, buscamos animales de experimentación que nos permitieran analizar mejor esos anticuerpos. Queríamos saber si, tras una lesión de la médula espinal, las fibras nerviosas seccionadas podían estimularse para emitir prolongaciones, y si esa posibilidad mejoraba las funciones dañadas.

Con el fin de responder a tales preguntas, utilizamos ratas como organismos modelo. Los ágiles roedores se hallan muy bien dotados desde el punto de vista motor: trepan por escaleras y barras, se introducen en estrechos tubos o agujeros y son capaces de coger y sostener pequeños granos de cereal. Además, se domestican en el plazo de una o dos semanas. Todo ello resultaba imprescindible para nuestros experimentos.

¿Ayudan los anticuerpos?

Para el ensayo lesionamos la médula espinal de los múridos previamente aturdidos, con lo que quedaba paralizada una de sus dos patas traseras. Los animales podían seguir limpiándose y alimentándose por sí solos, pero no podían moverse con total libertad. Los anticuerpos de Nogo llegaban, con ayuda de una pequeña bomba implantada bajo la piel del animal, a la médula espinal o directamente a la localización de la herida. El proceso se mantuvo durante dos semanas. Mientras tanto, se trató a un segundo grupo de roedores, también con lesiones medulares, con un anticuerpo de control (placebo). Se buscaba con ello obtener la total imparcialidad de los investigadores, pues desconocían cuáles de los animales eran tratados con el anticuerpo experimental.

Antes de la intervención, se sometieron a las ratas a distintos test de conducta, de forma que pudieran valorarse después sus capacidades motoras. Entre otras pruebas, se indujo a los roedores a que se desplazaran por unas delgadas barras, que



DE: J. F. TELLO, *LA REGENERATION DANS LES VOIES OPTIQUES*, TRABAJOS DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS UNIVERSIDAD DE MADRID, 1907

TRABAJO PIONERO
Este dibujo a plumilla de Santiago Ramón y Cajal (1852-1934) anunció hace más de cien años cómo el tejido lesionado del sistema nervioso central podría ser quizás un día estimulado para conseguir su regeneración. Un segmento implantado del nervio ciático (*B*) posibilitaba el brote de fibras nerviosas (*D*) de un fragmento del nervio óptico de los conejos. En otras regiones de la lesión ya se había formado una cicatriz (*C*).

Un tejido de gran adaptabilidad

Se sabe desde hace tiempo que la estructura del cerebro y de la médula espinal no es estática; al contrario, experimenta una continua modificación ya que se adapta a las necesidades del entorno. Tal plasticidad del sistema nervioso central resulta de suma utilidad en la rehabilitación de los pacientes con hemiplejia por accidente cerebrovascular. Se insiste a estas personas para que empleen cuanto más mejor el brazo o la pierna afectados. Las repeticiones consecutivas del mismo modelo de movimientos permiten que este patrón quede «fijado» en los circuitos neuronales en parte reconstruidos.

La plasticidad se basa en distintos mecanismos. Por una parte, aumenta la producción de sustancias que favorecen el crecimiento de prolongaciones de las fibras nerviosas y que estabilizan los brotes recientes. Por otra, se originan conexiones nerviosas (sinapsis) a través de las cuales las regiones cerebrales o medulares intactas asumen la función del tejido dañado. Según se ha observado en animales, esas regiones cerebrales deben usarse de manera continuada desde un buen principio, puesto que ello estimula los cambios compensatorios, condición esencial para lograr una mejora de la capacidad motora.

atravesaran una escalera horizontal, que corriesen sobre una cinta móvil o que nadasen en una pileta con agua. Tales ejercicios permitían conocer si mantenían el equilibrio, colocaban las patas de forma adecuada y si se movían de manera coordinada. (Los médicos utilizan pruebas semejantes para calibrar la extensión de los daños en caso de paraplejia.) Observamos que los múridos lesionados en la médula espinal recuperaban la capacidad de movimiento al cabo de pocas semanas si habían sido tratados con los anticuerpos de Nogo. Por el contrario, los múridos del grupo de control apenas mostraron avances motores incluso después de transcurrido mucho tiempo. Por otra parte, las fibras nerviosas crecieron en los alrededores próximos a la localización de la herida solo en aquellos roedores que habían recibido anticuerpos de Nogo. Existían, por tanto, indicios razonables de que una terapia de esa índole pudiera resultar de utilidad en los pacientes parapléjicos. El camino para el empleo en clínica de los anticuerpos de Nogo quedaba desbrozado.

Sin embargo, subsistían numerosos obstáculos que salvar. Habíamos trabajado con anticuerpos de Nogo de la rata, empero el sistema inmunitario humano reconocería dichos anticuerpos como extraños y los destruiría. Por esa razón produjimos, junto con la empresa farmacéutica Novartis, anticuerpos de Nogo humanos. Un laboratorio universitario como el nuestro no podía afrontar solo la infraestructura y los medios financieros adecuados para elaborar la cantidad suficiente de anticuerpos altamente purificados necesaria para llevar a cabo con garantías pruebas clínicas.

La efectividad y la tolerabilidad de los anticuerpos de Nogo humanos se analizaron de nuevo con ayuda de animales de experimentación, esta vez monos, dado que las autoridades de salud pública establecen que debe utilizarse un modelo similar al humano. Una escisión microquirúrgica específica en la médula espinal de vías nerviosas aisladas limitaba de forma notable la movilidad precisa de una de las manos de los primates. Esa función se recuperaba mediante los anticuerpos de Nogo, incluso en una medida mayor de la que habíamos esperado en un principio. Tras 20 años de investigaciones, en 2006, empezaron finalmente los experimentos clínicos.

En 2009, la primera fase se encontraba en su colofón. Se pretendía investigar la compatibilidad de la terapia en humanos, determinar la dosificación correcta y ajustar la forma de administración. Por entonces no se constató ningún efecto secundario de los anticuerpos de Nogo.

El momento crítico

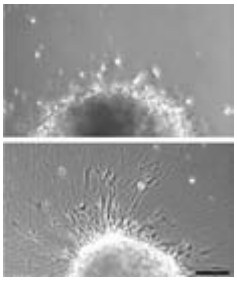
También desentrañamos cuestiones que durante tiempo habían permanecido confusas, entre ellas, cuál es el momento óptimo para el tratamiento con anticuerpos de Nogo. Según averiguamos, el paciente obtenía mayor beneficio si la terapia se desarrollaba lo más pronto posible después de producirse el accidente. Por ese motivo, en los ensayos clínicos participaban solo pacientes con lesiones recientes. Durante más o menos un mes se les administraban los anticuerpos. En cambio, una lesión crónica resultaba, por lo común, más difícil de tratar, ya que con el transcurso del tiempo se forman cicatrices impenetrables en los lugares

Un anticuerpo neutraliza el efecto de Nogo

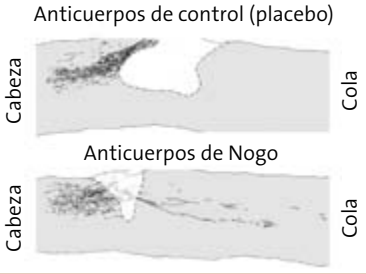
Los anticuerpos son moléculas que poseen la capacidad de unirse a las sustancias extrañas del cuerpo y, de esta manera, neutralizarlas. Por regla general, un anticuerpo reconoce solo una sustancia y se une a ella en un lugar determinado (antígeno). Los anticuerpos monoclonales son idénticos entre sí. Para producirlos, se amalgaman células B productoras de anticuerpos con células tumorales. El resultado es una célula híbrida que fabrica de manera ilimitada un anticuerpo específico, es decir, monoclonal. Esta técnica de hibridación, desarrollada por César Milstein, Georges Köhler y Niels Jerne, fue galardonada con el Premio Nobel de Medicina en 1984. Uno de los usos terapéuticos de los anticuerpos monoclonales tiene lugar en el tratamiento antitumoral, ya que inhiben moléculas o cascadas de señalización celular determinadas.

En el caso de los anticuerpos de Nogo, estos se unen a las proteínas homónimas de la mielina, de manera que las bloquean, con lo que logran neutralizar su efecto inhibidor del crecimiento.

EXPERIMENTOS CON CULTIVO CELULAR
Tejido de la médula espinal sin (*arriba*) y con (*abajo*) adición de anticuerpos de Nogo



EXPERIMENTO EN ANIMALES
El análisis de la médula espinal muestra que, tras añadir anticuerpos, las prolongaciones fibrilares crecen de nuevo.



CORTESÍA DE LOS AUTORES

lesionados. Además, es probable que disminuya la capacidad regenerativa en general.

Otro descubrimiento destacable fue que los anticuerpo de Nogo reducían los breves y repentinos espasmos musculares que las ratas con lesiones medulares mostraban a menudo mientras nadaban. Numerosos afectados de paraplejia presentan problemas semejantes, difíciles de tratar.

No supone ninguna novedad decir que el deporte y el entrenamiento mejoran el estado físico y mental de los pacientes, como ya bien sabía el neurólogo Ludwig Guttmann (1899-1980) (a quien debe su nombre el Instituto Guttmann de Barcelona, hospital de referencia para la neurorrehabilitación). Sin embargo, los mecanismos que subyacen a tal recuperación apenas se conocen. Desde hace décadas, se prescribe una terapia de movimiento intensivo a las personas con daños parciales de la médula espinal, con lo que conservan restos de la capacidad motora. No obstante, este conocimiento se basa no tanto en estudios clínicos cuanto en observaciones de fisioterapeutas y ergoterapeutas. De este modo se sabe que los pacientes mejoran su movilidad si se entrenan sobre la cinta rodante o cuando emplean de forma intensiva y consciente la mano parcialmente paralizada.

Hace unos años se demostró en animales que el uso constante y el entrenamiento regular de las extremidades afectadas modificaban las conexiones neuronales cerebrales, en consecuencia, también su funcionalidad. Para comprender con mayor exactitud tal efecto, analizamos el modelo de marcha de ratas con lesiones parciales de la médula espinal. Al someter a los múridos a que se ejercitaran en una cinta de correr durante un tiempo determinado, observamos que ese entrenamiento intensivo contribuía a la aparición de conexiones nerviosas nuevas; también la capacidad motora de los roedores mejoraba. La terapia con anticuerpos de Nogo mostró efectos muy parecidos. Ese hallazgo sugirió la combinación de ambas estrategias (el entrenamiento de carrera y la administración de anticuerpos de Nogo) a fin de potenciar el efecto.

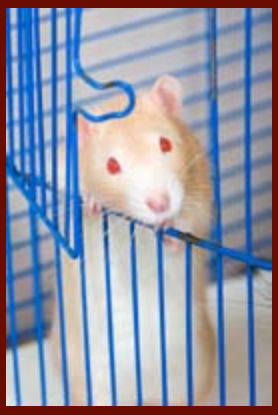
El experimento deparó un resultado inesperado: si se iniciaban ambas terapias a la vez, se estimulaba menos la capacidad de movimiento de los animales que si se incorporaba el entrenamiento físico tras dos semanas de la administración de los anticuerpos. Al parecer, ambas medidas determinaban mecanismos de regeneración distintos, los cuales dependían uno del otro. Supusimos que los anticuerpos de Nogo estimulaban el brote y el crecimiento de fibras nerviosas, con lo que se compensaban las conexiones perdidas. Solo entonces podían surgir y consolidarse, a través del entrenamiento intensivo, nuevas conexiones entre las fibras recién surgidas.

¿Cómo será la terapia para la paraplejia en un futuro? Es probable que investigadores y médicos combinen tres líneas de tratamiento: delimitar lo antes posible la zona dañada de la médula espinal y restringir así la formación de cicatrices; estimular la aparición de brotes en las fibras nerviosas lesionadas mediante los anticuerpos de Nogo u otros medios, y recetar una terapia de ejercicio activa y pasiva a fin de mejorar la movilidad, prevenir los espasmos musculares y reforzar las conexiones nerviosas intactas además de las nuevas.

La forma y el tiempo exacto en que se coordinen estos tres abordajes son cuestiones que deben determinarse a partir de la estrecha colaboración entre investigadores y médicos. Seguimos investigando.

Anita Buchli *es coordinadora científica en el Instituto de Investigación Cerebral de Zúrich.* ***Martin Schwab*** *es codirector del Instituto de Investigación Cerebral de la Universidad de Zúrich y posee una cátedra doble en la Universidad y el Instituto Politécnico Federal Suizo de Zúrich.*

La aportación de los animales



FOTOLIA / MASLOV DMITRY

¿Pueden trasladarse sin más los resultados de los experimentos con animales a los humanos? La pregunta parece justificada, pues los cambios tras una lesión de la médula espinal transcurren en la rata y en el ser humano de forma temporalmente distinta. Mientras que la recuperación de las funciones motoras en los múridos concluye, en la mayoría de los casos, a las cuatro semanas, en las personas el mismo proceso necesita por término medio más de medio año. Por otro lado, si se tratara a pacientes con sustancias terapéuticas cuyo efecto se ha investigado solo en el tubo de ensayo, no sabríamos si el tratamiento con anticuerpos de Nogo podría ocasionar efectos secundarios indeseados (tumores o dolores por un crecimiento incontrolado de las células nerviosas, entre otros). Cierto es que los modelos animales no nos aportan ninguna seguridad; sin embargo, nos proporcionan indicios sobre si una sustancia ejerce o no efectos sobre un organismo complejo. También nos revelan datos sobre su mecanismo de acción.

Para saber más

Nogo and axon regeneration. M. E. Schwab en *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 14, págs. 118-124, 2004.

Inhibition of Nogo: A key strategy to increase regeneration, plasticity and functional recovery of the lesioned CNS. A. Buchli y M. E. Schwab en *Annals of Medicine*, vol. 37, págs. 556-567, 2005.

The role of Nogo-A in axonal plasticity, regrowth and repair. V. Pernet y M. E. Schwab en *Cell Tissue Research*, vol. 349, págs 97-104, 2012.

Delayed anti-Nogo-A antibody application after spinal cord injury shows progressive loss of responsiveness. R. R Gonzenbach, B. Zoerner, L. Schnell L, O. Weinmann, A. Mir y M. E. Schwab en *Journal of Neurotrauma*, vol. 29, págs. 567-578, 2012.

¿Es posible la reparación del cerebro?

El descubrimiento de progenitores neurales en el sistema nervioso central de mamíferos adultos ha abierto una vía de investigación revolucionaria en el campo de las estrategias terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas

ESTHER MANCHEÑO MACIÀ Y MINERVA GIMÉNEZ Y RIBOTTA

EN SÍNTESIS

Células neuronales nuevas

1 Las células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación: forman células idénticas a ella por división simétrica. También originan células diferentes (división asimétrica).

2 Para la obtención in vitro de las células madre neurales en tejido adulto se forman neuroesferas, es decir, un agregado esférico flotante de células que provienen de una única célula.

3 Entre los retos actuales se encuentra averiguar qué factores microambientales controlan la neurogénesis en la adultez y cómo estimular las células madre neurales para lograr su regeneración en las áreas dañadas.

Hace apenas unos años se comprobaba que el cerebro humano adulto, en condiciones normales, podía generar nuevas neuronas. Un equipo liderado por Peter S. Eriksson, del Hospital Sahlgrenska de Goteborg, y por Fred. H. Gage, del Instituto Salk de California, demostraba en 1998 la producción de neuronas en el hipocampo, una región relacionada con la memoria y el aprendizaje. Este hallazgo indicaba que las células madre, origen de estas neuronas, podrían constituir un reservorio potencial para la regeneración neuronal de un sistema nervioso dañado, abriéndose enormes posibilidades en medicina.

Comenzó entonces la búsqueda de células madre en otras regiones, con el fin de progresar en medicina regenerativa. En el caso del sistema nervioso, se intenta reparar los procesos degenerativos propios de muchas enfermedades; entre ellas, el párkinson y el alzhéimer.

Las células madre se caracterizan por su capacidad de autorrenovación, de formar células idénticas a ella por división simétrica; y se distinguen también por su capacidad de originar células diferentes, por división asimétrica, que se transforman, o diferencian, en tipos celulares distintos.

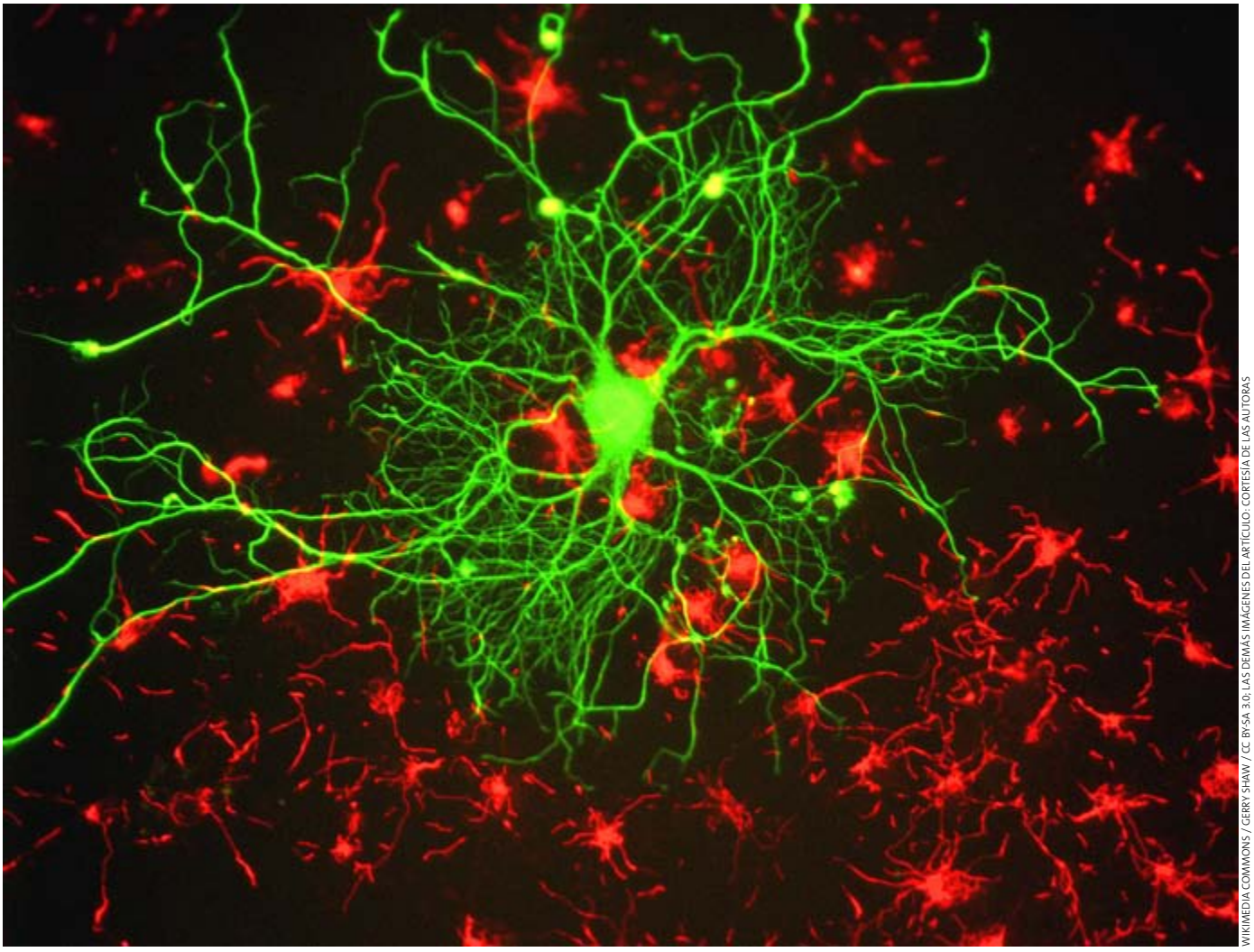
Totipotentes, multipotentes y progenitores

Durante la embriogénesis, a partir del zigoto se desarrolla un conjunto de células que constituye la masa interna del blastocisto. Tales células se caracterizan por su totipotencia; es decir, gozan de capacidad para diferenciarse en cualquier tipo celular y, por lo tanto, son la madre de todas ellas.

Las células madre totipotentes, tras su implantación en el útero, pueden generar un organismo completo. Conforme avanza el desarrollo, esta capacidad se va restringiendo gradualmente, al paso que se adquiere la diferenciación. Por eso, hablamos entonces de células madre multipotentes, que son capaces de diferenciarse en varios tipos celulares distintos. O hablamos, por fin, de progenitores, si dan lugar únicamente a células de un linaje celular concreto.

Las células madre multipotentes y los progenitores poseen, pues, una capacidad de autorrenovación y diferenciación mucho más limitada que las células madre totipotentes. Son las células que podemos encontrar en un organismo adulto. Estos progenitores o precursores celulares originan células de un determinado linaje celular, acorde con su ubicación en el organismo. Mas, pese a esas diferencias conceptuales entre célula madre y progenitor, frecuentemente se habla de ellas como si fueran sinónimos.

En otro orden, las células madre aisladas a partir de un tejido adulto presentan una plasticidad celular mucho mayor de la que se pensaba. En el organismo adulto, algunos órganos o tejidos pueden reemplazarse en caso de pérdida celular, por una causa fisiológica o patológica. El hígado se regenera parcialmente ante una lesión no demasiado



WIKIMEDIA COMMONS / GERRY SHAW / CC BY-SA 3.0; LAS DEMÁS IMÁGENES DEL ARTÍCULO: CORTESÍA DE LAS AUTORAS

severa; la piel puede regenerarse tras una herida leve, y el pelo vuelve a crecer al ser cortado.

Células hematopoyéticas

En el individuo adulto, la producción de células sanguíneas pertenece en exclusiva a las células hematopoyéticas de la médula ósea. No obstante, en determinadas circunstancias patológicas pueden reactivarse órganos hematopoyéticos que fueron funcionales durante la vida fetal, como el hígado o el bazo.

Las células hematopoyéticas, que constituyen las primeras células madre del organismo adulto para las células de la sangre, han sido objeto de persistente investigación. Su importancia fisiológica quedó demostrada en 1945, tras las dramáticas consecuencias de los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki.

Además de la médula ósea, se han aislado ya células madre a partir de otros tejidos del individuo adulto: hígado, retina, intestino, músculo esquelético, epidermis, utrículo del oído interno y sistema nervioso periférico. De algunas se han obtenido in vitro muchos tipos celulares del organismo. Con todo, lo sorprendente es que se hayan aislado células madre a partir del sistema nervioso central.

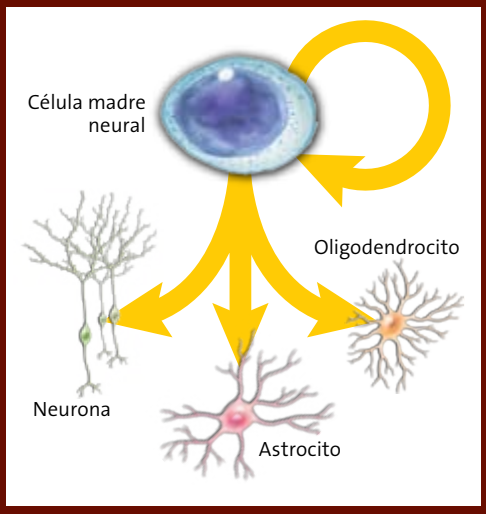
Uno de los descubrimientos más interesantes de los últimos años ha sido el de la existencia de zonas neurogénicas en el cerebro adulto, considerado hasta entonces un sistema postmitótico. Se suponía, con otras palabras, que el número de neuronas del cerebro estaba determinado desde el nacimiento del individuo y no podía ser renovado. Ante una situación de muerte neuronal, se creía que las neuronas de las proximidades reorganizaban sus circuitos estableciendo nuevas conexiones para reparar o compensar la función perdida, pero nadie pensaba en la generación de nuevas neuronas.

Sin embargo, ya en 1965, Joseph Altman y Gopal Das, del Instituto de Tecnología de Massachusetts,

UN GRAN RETO

El aislamiento, la multiplicación in vitro y el posterior trasplante de células madre neurales en la zona dañada del sistema nervioso central podría contribuir a tratar las enfermedades neurodegenerativas. En la imagen, neurona cortical (*en verde*) rodeada de células madre neurales (*en rojo*).

Neuronas y otras células



Las células madre neurales se distinguen por su capacidad de autorrenovación, es decir, de dividirse para dar células idénticas. Se hallan capacitadas para diferenciarse en cualquiera de los tres tipos de células del sistema nervioso central: neuronas, astrocitos u oligodendrocitos. Las neuronas conducen los estímulos de una célula a otra; procesan y almacenan la información. Los astrocitos y los oligodendrocitos son células gliales. Los oligodendrocitos forman la vaina mielínica alrededor de los axones de las neuronas del sistema nervioso central, facilitando la conducción nerviosa. Los astrocitos aportan un soporte metabólico, trófico y estructural a las neuronas.

en investigaciones llevadas a cabo con el marcador timidina tritiada sugirieron la formación de neuronas en el cerebro de ratas adultas. Pero hubo que esperar más de treinta años, hasta que Eriksson y Gage demostraran la generación de nuevas neuronas en el hipocampo del cerebro humano. Toda una revolución en la historia de la neurobiología.

En el cerebro de los mamíferos adultos hay dos zonas neurogénicas: el hipocampo (estructura relacionada con la memoria y el aprendizaje) y la zona subventricular de los ventrículos laterales. Las células madre del hipocampo residen en la zona subgranular del giro dentado, generan neuroblastos (que migran una corta distancia hacia la capa de células granulares, para extender sus axones hacia la región CA3 del hipocampo) y maduran rápidamente. No se conoce la función exacta que desempeña la neurogénesis en el hipocampo, aunque se sospecha su intervención en el procesamiento de la memoria y el aprendizaje.

La zona subventricular de los ventrículos laterales constituye el compartimiento más activo de células madre que existe en el cerebro adulto. El equipo de Arturo Álvarez Buylla ha demostrado, primero en canarios y después en roedores, que las células madre residentes en la zona subventricular, y que tapizan las paredes de los ventrículos laterales, generan sin cesar neuroblastos que migran en cadena hacía el bulbo olfatorio, donde se diferencian en interneuronas.

Según Álvarez Buylla y su grupo, las células madre en cuestión presentan características de astrocitos, células gliales maduras. En el sistema nervioso, los astrocitos han sido considerados los elementos celulares de soporte estructural, metabólico y trófico para las neuronas, entre las que estas se encuentran inmersas. Se pensaba que los astrocitos eran las únicas células del cerebro que proliferaban en situaciones de lesión neuronal o de formación de tumores. Por lo tanto, esta capacidad de división debe verse ahora como una capacidad potencial de generar neuroblastos (que, a su vez, darán neuronas), es decir, de ser células madre.

Función de la neurogénesis

¿Qué papel desempeña la neurogénesis en el cerebro adulto? ¿Puede la neurogénesis ser la causa de formación de tumores cerebrales? Se calcula que en el cerebro de un ratón adulto migran cada día hacia el bulbo olfatorio unos 30.000 nuevos neuroblastos. Una cifra muy baja, si se compara con la cantidad de nuevas células sanguíneas que se generan a partir de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea. La función de las nuevas interneuronas que se integran en el bulbo olfatorio parece guardar relación con el mantenimiento del sentido del olfato.

En primates, se ha descrito además la existencia de otra vía migratoria. En este caso, los neuroblastos generados en la zona subventricular se dirigen hacia la corteza, donde parecen hallarse implicados en la función cognitiva. Esta migración de neuroblastos hacia el bulbo olfatorio, demostrada en varias especies, no ha podido sin embargo comprobarse en el cerebro humano.

En febrero de 2003, el grupo dirigido por Álvarez Buylla demostró, en un estudio realizado con biopsias y necropsias de cerebro humano, la presencia de una banda de astrocitos en la zona subventricular con capacidad proliferativa in vivo y que se comportan como células progenitoras multipotentes in vitro. No encontraron, sin embargo, pruebas de una migración en cadena de neuroblastos hacia el bulbo olfatorio.

¿Por qué no existe en el cerebro humano esa migración hacia el bulbo olfatorio? No debería

sorprendernos tal ausencia. Comparado con el de los roedores, nuestro sentido del olfato es bastante modesto. ¿Cuál es, pues, la función de estos astrocitos que se comportan como células madre? Se ha sugerido que los astrocitos con capacidad proliferativa podrían intervenir en el desarrollo de tumores cerebrales de crecimiento incontrolado; los gliomas, por ejemplo. Determinar cuáles son los factores que estarían implicados en este proceso, y su regulación, constituye uno de los retos de la investigación en medicina del cáncer.

Neurosferas

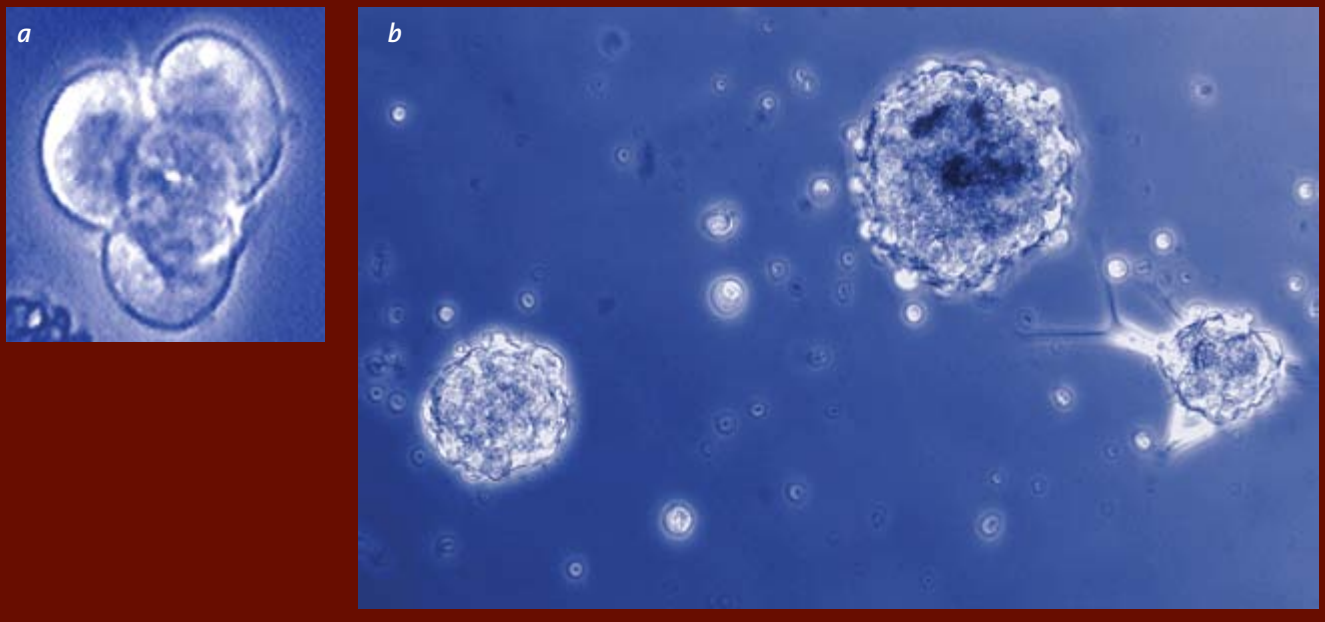
Para la obtención in vitro de células madre neurales de tejido adulto, el método habitual es la formación de neurosferas. Cuando el tejido de una región neurogénica se disocia y las células se cultivan en suspensión en un medio definido sin suero y con factores tróficos como factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), las células comienzan a dividirse sin separarse: forman neurosferas. Una neurosfera es un agregado esférico flotante de células que provienen de una única célula, sea una célula madre o un progenitor neural.

De entre las células que componen una neurosfera, solo en torno al 10 por ciento mantienen las características de las células madre; el resto se diferencia de un modo espontáneo. Cada neurosfera puede disociarse en simples células que, mediante un nuevo subcultivo, darán lugar a otras neurosferas, multiplicándose así las neurosferas iniciales primarias.

Mediante ese procedimiento se han aislado células madre a partir de la zona subventricular, del epitelio del bulbo olfatorio y del hipocampo. Y, lo que resulta más sorprendente, se ha conseguido aislar de zonas no neurogénicas. De ratones adultos se han aislado in vitro células madre a partir

Formación de neurosferas

¿Cómo se obtienen las neurosferas in vitro a partir de la zona subventricular de ratones adultos? Cuando el tejido de una región neurogénica o «potencialmente neurogénica» se disocia, y las células se cultivan en suspensión en un medio definido sin suero y con factores tróficos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), las células comienzan a dividirse sin separarse y forman agregados esféricos. Cada neurosfera, así se llaman, proviene de una sola célula, una célula madre o progenitor neural. A los tres o cuatro días de cultivo, aparecen agregados esféricos de cuatro o cinco células, que marcan el inicio de la formación de neurosferas (*a*). A los ocho días, las neurosferas adquieren un tamaño adecuado para ser subcultivadas; de ese modo se van multiplicando las neurosferas iniciales primarias (*b*). Se puede también aislar neurosferas de corteza, estriado o septum, regiones que no son neurogénicas.



del septum, estriado, sustancia negra, corteza, nervio óptico, retina y médula espinal.

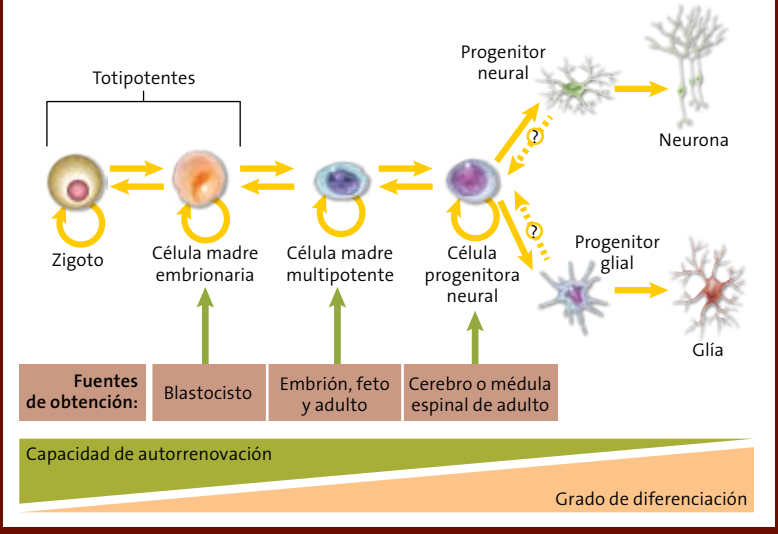
A partir de biopsias y necropsias de tejido humano adulto, se han aislado células madre de la corteza y la amígdala, zonas no neurogénicas. En 2003, el grupo dirigido por Steven A. Goldman obtuvo progenitores neuronales incluso de la sustancia blanca.

La posibilidad de aislar progenitores neuronales de zonas del cerebro no neurogénicas sugiere la persistencia, en estas zonas, de una población remanente de células madre que permanecen quiescentes in vivo. Si no existe neurogénesis en tales zonas, habría que atribuirlo a la ausencia de señales necesarias para proliferar y diferenciarse.

Algunos autores han aludido a fenómenos de neurogénesis en la corteza cerebral de ratones adultos tras una lesión. Esos datos inducen a pensar que algo cambia en el microambiente a raíz de una lesión y que se activa la población de células madre quiescentes, o en reposo.

Células madre y sus tipos

Existen varias clases de células madre. Las células madre embrionarias aisladas del blastocisto son totipotentes, es decir, se encuentran capacitadas para diferenciarse en cualquier tipo celular, a excepción de tejidos extraembrionarios, como la placenta. Las células madre multipotentes se obtienen de tejidos embrionarios, fetales, o de individuos adultos; se hallan también capacitadas para diferenciarse en diversos tipos celulares. Los progenitores, que se encuentran en los tejidos de individuos adultos, poseen una capacidad de autorrenovación y un potencial de diferenciación mucho más limitados; solo dan lugar a células de un linaje celular concreto.



Una capacidad regenerativa muy limitada

La escasa capacidad regenerativa del cerebro adulto, incluso considerando sus dos zonas neurogénicas, en comparación con otros tejidos del organismo, se podría explicar por dos razones: la escasez de células madre en el conjunto del sistema nervioso central, que impediría una regeneración efectiva, y la inhibición de la diferenciación neuronal por factores microambientales, pese a haber células madre suficientes.

En cualquier caso, las neurociencias tienen ante sí varios retos formidables. De entrada, averiguar qué factores microambientales controlan la neurogénesis en el estado adulto. Otro, investigar cómo estimular las células madre neurales para lograr la regeneración de áreas dañadas del cerebro, ya que hay muchas enfermedades neurodegenerativas y pocos tratamientos efectivos.

Progenitores neuronales

Para hacer frente a las enfermedades neurodegenerativas, parece indicada una terapia celular. ¿Puede repararse el cerebro con progenitores neuronales? ¿Son preferibles los trasplantes de progenitores a los trasplantes de células madre embrionarias? Hasta ahora, la terapia de sustitución celular se ha venido centrando en las células embrionarias; es el caso de las células dopaminérgicas para la enfermedad de Parkinson. Pero se requieren muchos fetos para obtener un número suficiente de células trasplantables en un momento determinado. Hoy se desarrollan opciones alternativas a los trasplantes celulares embrionarios.

El uso de células madre o progenitores celulares constituye una buena alternativa en terapia celular. Gozan de propiedades singulares que las convierten en candidatas idóneas para los trasplantes celulares. Por un lado, las células madre tienen un alto grado de autorrenovación, que les permite dividirse de forma ilimitada y constituir una fuente «potencialmente inagotable» de células. Por otro, poseen una gran capacidad para diferenciarse en múltiples tipos celulares, susceptibles de manipulación in vitro en función de lo que interese.

Si se controlara la diferenciación in vitro de las células madre, podríamos disponer de poblaciones numerosas del tipo celular que se precisara para cada enfermedad. Es conocido que las células madre presentan cierto tropismo hacia los tejidos

lesionados, es decir, son capaces de migrar hacia zonas de tumores o de isquemias; podría aprovecharse esa facultad para transportar fármacos antitumorales o factores tróficos.

Desde un punto de vista biológico, la mejor opción terapéutica sería el empleo de células totipotentes del blastocisto, células madre embrionarias o fetales. Su mayor capacidad proliferativa y su potencial de diferenciación superan los que poseen las células progenitoras aisladas de un tejido adulto.

No obstante, la utilización terapéutica de progenitores aislados de tejidos de individuos adultos constituye otra opción. Además de venir adquiriendo un desarrollo creciente, se trata de un procedimiento sin objeciones éticas ni legales. Ese tipo de terapia regenerativa permitiría la aplicación de trasplantes autólogos, es decir, los progenitores podrían aislarse a partir de biopsias del propio paciente; con ello se evitaría el rechazo inmunitario, pues nos encontramos ante células inmunocompatibles.

Los experimentos clásicos de Jacobson, Till y McCullock en los años sesenta, con células madre hematopoyéticas de la médula ósea, demostraron su capacidad para reconstruir el sistema hematolinfoide de ratones letalmente irradiados. A partir de estos resultados se empezó a pensar en el trasplante de células madre hematopoyéticas con fines terapéuticos, primero para enfermedades relacionadas con la médula ósea (tumores sanguíneos, deficiencias inmunitarias o hemoglobinopatías) con excelentes resultados y, luego, para otro tipo de enfermedades.

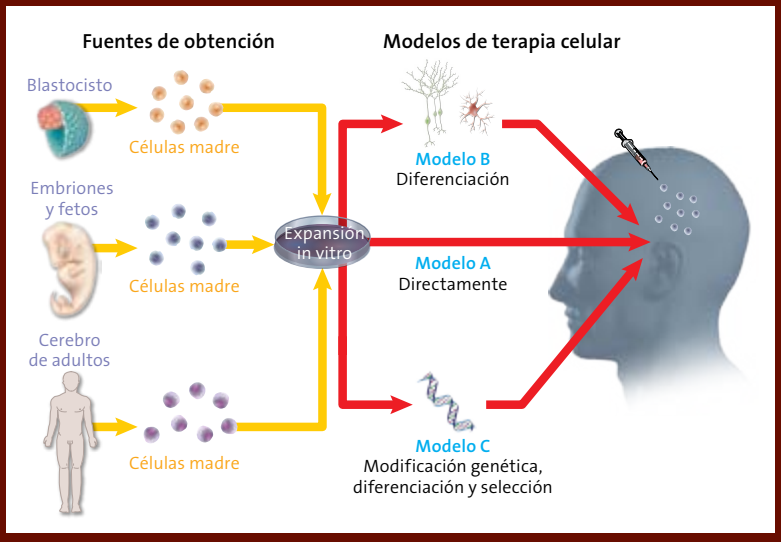
Se intenta ahora reconstruir otros tipos de tejidos con células madre de diferentes orígenes. Entre otros, se investiga la posible utilización de células madre epiteliales potencialmente válidas para reponer tejido epitelial dañado en quemaduras, úlceras o trastornos genéticos de la piel.

El descubrimiento de la existencia de células madre en el sistema más quiescente de nuestro cuerpo, el sistema nervioso central, no solo despertó interés entre los neurobiólogos dedicados al desarrollo del sistema nervioso, sino que abrió también una vía de investigación revolucionaria en el campo de las estrategias terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas.

Asimismo, se podrían aislar progenitores neuronales del bulbo olfatorio del propio paciente; las bulbectomías son un tipo de resecciones quirúrgicas que no implican trastornos graves ni alteraciones cognitivas importantes.

Terapia en enfermedades neurodegenerativas

Podrían aislarse células madre neurales a partir de distintas fuentes (blastocisto, fetos, embriones, tejido nervioso adulto), multiplicarse in vitro y, después, trasplantarse en la zona dañada del sistema nervioso central para tratar trastornos neurodegenerativos (alzhéimer, párkinson y esclerosis múltiple, entre otras). Lo ideal es que estas células madre se diferencien in situ, en el tipo celular dañado en cada enfermedad (*modelo A*). A diferencia del modelo anterior, otro procedimiento se propone trasplantar las células ya diferenciadas, neuronas o glía en función de la enfermedad de que se trate. La diferenciación de las células madre se realiza previamente in vitro. El mayor reto es conocer los mecanismos que controlan la diferenciación de las células madre (*modelo B*). Otra opción interesante es modificar genéticamente las células madre in vitro para así obtener células que expresen genes concretos de interés según la patología (*modelo C*).



Potencial de diferenciación

La ventaja más importante reside en el amplio potencial de diferenciación que poseen los progenitores. No solo se daba por supuesto que no se generaban nuevas neuronas en el cerebro adulto, sino que se admitía también que el potencial de diferenciación de las células madre o de los progenitores se limitaba al linaje celular propio del tejido de donde se aíslan.

A lo largo de los últimos cinco años, la investigación experimental ha venido comprobando que los progenitores aislados de tejidos de individuos adultos están capacitados para adquirir in vitro fenotipos nuevos e inesperados. Abundan las pruebas sobre el fenómeno de la transdiferen-

ciación, es decir, de la superación de barreras de linaje celular in vivo e in vitro. A partir de células madre neurales aisladas de roedores adultos se han obtenido in vitro otros linajes celulares pertenecientes a las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo.

Más aún. Cuando esas células madre neurales, aisladas de roedores adultos, se trasplantan en embriones de ratón o pollo en desarrollo, se integran y contribuyen a la formación de tejidos y órganos pertenecientes a todas las capas germinales.

Existe controversia a la hora de señalar la razón del fenómeno de la transdiferenciación. Unos defienden que los progenitores adquieren este potencial al ser cultivados en presencia de altos niveles de factores tróficos, como el bFGF. Según otros, se debería a la fusión celular entre progenitores y células madre embrionarias. En cualquier caso, el microambiente, in vivo o in vitro, parece ser el agente determinante de la diferenciación.

Degeneración neuronal progresiva

Las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple constituyen un grupo de enfermedades del sistema nervioso central caracterizadas por una degeneración neuronal progresiva. En cada una de esas patologías, la pérdida neuronal gradual de un fenotipo concreto conduce a una pérdida funcional, en el plano cognitivo, sensorial, motor o emocional.

La terapia con células madre podría tener dos objetivos distintos y complementarios. En primer lugar, reemplazar las neuronas o la glía perdidas en el curso de la enfermedad, lo que implicaría la integración funcional de las células trasplantadas en los circuitos existentes. En segundo lugar, aportar un nivel de neurotransmisores, o factores tróficos, liberados por la célula trasplantada, para reforzar la protección y promover la regeneración de las células nerviosas aún existentes.

En cualquier caso, los trasplantes podrían ser de dos tipos; a saber, de células madre indiferenciadas o de células madre diferenciadas. En las primeras, su destino y diferenciación en la zona dañada vendría guiada por las señales recibidas de ese microambiente concreto; en el segundo, las células empleadas se habrían diferenciado antes in vitro hacia el fenotipo neuronal deseado.

Nuestro objetivo

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa que afecta de manera selectiva a las motoneuronas de la médula espinal y del tronco cerebral, y termina por dañar la corteza. Como reflejo de esa degeneración, la enfermedad se manifiesta por una pérdida progresiva del control de los músculos esqueléticos, con un desenlace fatal precoz. No hay un tratamiento eficaz.

Nuestro grupo del Instituto de Neurociencias de Alicante trabaja en el desarrollo de una posible estrategia terapéutica para la esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades afines. El método se funda en la utilización de progenitores neurales de tejido nervioso adulto. El estudio se realiza en colaboración con la Unidad de Neurocirugía del hospital de la Ribera de Alcira. Nos proponemos aislar progenitores pluripotentes a partir de biopsias de pacientes, estudiar su potencial in vitro y dirigir su diferenciación hacia un fenotipo neuronal concreto.

Para lograr la diferenciación deseada, aplicaremos técnicas de transfección, mediante vectores víricos que lleven el gen de interés. Dos fenotipos neuronales resultan en especial atractivos, el colinérgico y el serotoninérgico. Estos tipos celulares constituyen, respectivamente, los fenotipos clave en el desarrollo de una terapia celular para la patología degenerativa de motoneuronas y para los traumatismos medulares.

Un estudio realizado en el año 2001 por el grupo encabezado por Yukinori Akiyama ilustró la capacidad potencial de reparación de las células madre aisladas in vitro a partir de biopsias de pacientes. Estos progenitores, aislados de la zona subventricular o del hipocampo, cuando se trasplantaron en la médula espinal de una rata previamente sometida a un proceso de desmielinización (modelo animal de esclerosis múltiple), generaron células diferenciadas de tipo células de Schwann. Estas, a su vez, remielinizaron los axones de la médula espinal, lográndose una recuperación funcional.

Minerva Giménez y Ribotta *es investigadora del Instituto de Neurociencias de Alicante.* ***Esther Mancheño Macià*** *es profesora en la Universidad Cardenal Herrera. Cuando se publicó el artículo preparaba la tesis doctoral, con Giménez y Ribotta, sobre los progenitores neurales en mamíferos adultos.*

Artículo publicado en *Mente y cerebro*, n.º 15

Para saber más

Neurogenesis in the adult human hippocampus. P. S. Eriksson et al. en *Nature Medicine*, vol. 4, págs. 1313-1317, noviembre de 1998.

Trasplantation of clonal neural precursor cells derived from adult human brain establishes functional peripheral myelin in the rat spinal cord. Y. Akiyama, O. Honmou, T. Kato, K. Hashi, J. D. Kocsis en *Experimental Neurology*, vol. 167, págs. 27-39, junio de 2001.

Unique astrocyte ribbon in the adult human brain contains neural stem cells lacks chain migration. N. Sanai et al. en *Nature*, vol. 427, págs. 740-744, febrero de 2004.

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorre un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO*
o 5 ejemplares de *TEMAS*
por el precio de 4 = 26,00 €

SELECCIONES TEMAS

Ahorre más del 30 %

Ponemos a su disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materia.

3 ejemplares al precio de 2 = 13,00 €

1. **ASTRONOMÍA**
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos
2. **BIOLOGÍA**
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas
3. **COMPUTACION**
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información
4. **FÍSICA**
Fronteras de la física, Universo cuántico, Fenómenos cuánticos
5. **CIENCIAS DE LA TIERRA**
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales
6. **GRANDES CIENTÍFICOS**
Einstein, Newton, Darwin
7. **MEDICINA**
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo
8. **CIENCIAS AMBIENTALES**
Cambio climático, Biodiversidad, El clima
9. **NEUROCIENCIAS**
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy
10. **LUZ Y TÉCNICA**
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*
ANUAL (2 tomos) = 10,00 €
más gastos de envío = 5,00 €

Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,50€

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,50€

T-4: Máquinas de cómputo
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana

Cuadernos MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,90€

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,50€

GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

Para efectuar su pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:
www.investigacionyciencia.es

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

MENTE y CEREBRO

LA REVISTA DE PSICOLOGÍA Y NEUROCIENCIAS

Disponible el n.º 58

EL PODER DEL BEBÉ

El nacimiento y cuidado de un hijo transforma el cerebro de los progenitores

El cerebro de los fumadores

Cuando el duelo se hace crónico

El estado vegetativo y su diagnóstico

Investigación a partir del genoma de los perros

NUEVA SERIE
Técnicas de la neurociencia

Y más...

Para suscribirse:

www.investigacionyciencia.es
Teléfono: 934 143 344
administracion@investigacionyciencia.es

Prensa Científica, S.A.